Redolar

Neurociencia Cognitiva

booksmedicos.org

EDITORIAL MÉDICA panamericana

NEUROCIENCIA COGNITIVA

booksmedicos.org

NEUROCIENCIA COGNITIVA

Diego Redolar Ripoll

Profesor Titular, Departamento de Psicobiología, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Colaborador docente, Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Barcelona.

Codirector del Cognitive Neuro-lab y del programa de investigación de Neurociencia Cognitiva y Tecnologías de la Información del Instituto de Investigación IN-3 de la Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

booksmedicos.org

EDITORIAL MÉDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTOALEGRE

www.medicapanamericana.com

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que piensan administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

EDITORIAL MÉDICA panamericana

Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá DC - Colombia
Tel.: (57-1) 235-6068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Quintanapalla, 8-4.ª planta - 28050 Madrid, España
Tel.: (34-91) 131-75-00 / Fax: (34-91) 457-09-19
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel 141, 2.º piso, Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital - Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/0905/5985/1666
Fax: (58-212) 793-5685
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-9835-408-9

Imágenes de portada de las secciones: Xavo Sánchez Martínez

Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2014, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.
Quintanapalla, 8, 4.ª planta - 28050 Madrid
Depósito Legal: M-25722-2013

Impreso en España

Índice de autores

Adrover-Roig, Daniel

Profesor Contratado Doctor, Departamento de Pedagogía Aplicada y Psicología de la Educación, Universitat de las Illes Balears. Investigador Principal del grupo I+DEL (Investigación en Desarrollo, Educación y Lenguaje), Illes Balears.

Aivar Rodriguez, Maria Pilar

Profesora Contratada Doctora, Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid. Miembro del grupo de investigación reconocido Percepción y Movimiento.

Andreu Barrachina, Llorenç

Profesor Agregado, Estudios de Psicología i Ciencias de la Educación, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona. Director del Máster Universitario de Dificultades del Aprendizaje y Trastornos del Lenguaje, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Arenaza-Urquijo, Eider M.

Doctora Investigadora Postdoctoral. INSERM-EPHE-UCBN, U1077, Neuropsicología y Neuroanatomía Funcional de la Memoria Humana, Caen Francia.

Bartrés-Faz, David

Profesor Contratado Doctor, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

Bosch Galcerán, Laura

Profesora Titular, Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona. Miembro del Instituto de Investigación en Cerebro, Cognición y Conducta (IR3C), Universidad de Barcelona.

Budelli, Rubén

Profesor Titular de Biomatemática, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay.

Bueno i Torrens, David

Profesor Titular de Universidad, Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona. Investigador principal de la línea de investigación de Composición, función y control homeostático del fluido cerebroespinal y formación del sistema nervioso central en vertebrados.

Bufill Soler, Enric

Neurólogo, Departamento de Neurología del Consorcio Hospitalario de Vic. Colaborador del Instituto Catalán de Paleontología Humana y Evolución Social (IPHES), Universidad Rovira i Virgili, Tarragona.

Caputi Cavalli, Ángel Ariel

Investigador Jefe, Departamento de Neurociencias Integrativas y Computacionales, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Ministerio de Educación y Cultura de la República Oriental del Uruguay.

Carboni Román, Alejandra

Profesora Adjunta, Centro de Investigación Básica en Psicología (CIBPsi) e Instituto Fundamentos y Métodos, Facultad de Psicología, Universidad de la República, Uruguay.

Carmona Cañabate, Susana

Investigadora Postdoctoral, Social Cognitive Affective Neuroscience Unit, Psychology Department, Harvard University, Boston, EE.UU.

Castellanos, Francisco Xavier

Director del Center for Neurodevelopmental Disorders, Catedrático de Psiquiatría Infantojuvenil, Profesor de Radiología y Neurociencia en New York University Langone Medical Center, New York, EE.UU. Director de Investigaciones en Psiquiatría Infantojuvenil en el Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, EE.UU.

Checa Fernández, Purificación

Investigadora Postdoctoral, Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Granada. Centro de Investigación Mente, Cerebro y Conducta.

Chica Martínez, Ana B.

Investigadora Ramón y Cajal, Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Granada. Centro de Investigación Mente, Cerebro y Conducta.

Colom i Victoriano, Francesc

Responsable del Área Psicoeducación y Tratamientos Psicológicos, Unidad de Trastornos Bipolares. Investigador del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Salud Mental (CIBERSAM).

Colomé González, Àngels

Profesora Agregada, Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona. Miembro del Instituto de Investigación en Cerebro, Cognición y Conducta (IR3C), Universidad de Barcelona.

Compte, Albert

Investigador, Unidad de Neurociencias Experimentales y Clínicas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

De Diego-Balaguer, Ruth

Investigadora, Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona.

De la Iglesia Vayá, Maria

Directora Científica del Centro de Excelencia en Imagen Biomédica (CEIB-AVS), miembro del grupo GIBI230, Agencia Valenciana de Salud, Valencia. Responsable del laboratorio de conectividad cerebral en el programa científico de Deterioro Neurológico, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) y Coordinadora de la Red Iberoamericana de Conectividad Cerebral (RIACC).

Falcón Falcón, Carles

Laboratorio de procesado de Imágenes de la Plataforma Imagen Médica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona e investigador del grupo de Imagen Biomédica de la Universidad Barcelona (CIBER-BBN), Barcelona.

Fauquet Ars, Jordi

Profesor Titular, Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Barcelona. Investigador de la Unidad de Investigación en Neurociencia Cognitiva, Universidad Autónoma de Barcelona y del grupo de investigación en neuroimagen, Programa de Neurociencias, Fundación IMIM, Parque de Investigación Biomédica de Barcelona.

Fernández-Mendoza, Julio

Postdoctoral Scholar, Sleep Research & Treatment Center, College of Medicine, Pennsylvania State University. Licensed Psychologist, Department of Psychiatry, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania.

García Estrada Joaquín

Investigador Titular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesor del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Gómez Sena, Leonel

Profesor Titular de Neurociencias, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay.

González Álvarez, Julio

Profesor Titular, Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Jaume I de Castellón de la Plana. Especialista en Psicología del Lenguaje. Miembro de la Association for Psychological Science (APS) y la Acoustical Society of America (ASA).

Guàrdia Olmos, Joan

Catedrático de Universidad, Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Universidad de Barcelona. Coordinador del grupo de investigación consolidado en Técnicas Estadísticas Avanzadas Aplicadas a la Psicología (GTEAAP) de la Universidad de Barcelona y miembro del Institut de Recerca en Cervell, Cognició i Conducta (IR3C) de la Universidad de Barcelona.

Jáuregui Huerta, Fernando

Profesor Titular, Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Luquín de Anda, M. Sonia

Profesora Titular, Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Maiche Marini, Alejandro

Profesor Adjunto del Instituto de Fundamentos y Métodos, y Director del Centro de Investigación Básica en Psicología (CIBPsi), Facultad de Psicología, Universidad de la República, Uruguay.

Migliaro, Adriana

Asistente de Biomatemática, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay.

Miranda García, Rubén

Profesor Titular, Departamento de Psicobiología, Facultad de Educación, Universidad Complutense de Madrid.

Moreno Alcázar, Ana

Investigadora, Fundación para la Investigación y Docencia María Angustias Giménez (FIDMAG), Germanes Hospitalanes Research Foundation, Hospital Benito Menni. Profesora Colaboradora, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Morgado Bernal, Ignacio

Catedrático de Psicobiología, Instituto de Neurociencia de la Universidad Autónoma de Barcelona. Investigador sobre los mecanismos neuronales del aprendizaje y la memoria.

Muñoz Marrón, Elena

Profesora Titular, Departamento de Psicología Básica, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona. Codirectora del Cognitive Neuro-lab y del programa de investigación de Neurociencia Cognitiva y Tecnologías de la Información del Instituto de Investigación IN3 de la Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Pascual Urzúa, Rodrigo

Catedrático de Neurociencias, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias. Profesor Agregado de Neuropsicología, Escuela de Psicología, Facultad de Filosofía y Educación, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile.

Periáñez Morales, José A.

Profesor Titular, Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos), Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid. Investigador, Servicio de Neuroimagen, Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer (UIPA), Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid.

Peró Cebollero, Maribel

Profesora agregada, Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Universidad de Barcelona. Investigadora del grupo de investigación consolidado en Técnicas Estadísticas Avanzadas Aplicadas a la Psicología (GTEAAPI de la Universidad de Barcelona y miembro del Institut de Recerca en Cervell, Cognició i Conducta (IR3C) de la Universidad de Barcelona.

Pires, Ana Cristina

Investigadora, Centro de Investigación en Psicología Básica (CIBPsi), Facultad de Psicología, Universidad de la República, Uruguay. Estudiante de Doctorado (Fundación Ciencia y Tecnología, Portugal; SFRH/BD/77098/2011), Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Proal Fernández, Erika

Directora del Centro de Investigación neuroMOBIUS, México, DF. Directora de NEUROingenia Clinical and Research Center, México, DF. Investigadora colaboradora del Center for Neurodevelopmental Disorders, New York, University Langone Medical Center, New York, EE.UU. Coordinadora de la Red Iberoamericana de Conectividad Cerebral (RIACC).

Puhl, Matthew D.

Assistant Neuroscientist, Laboratory for Psychiatric & Molecular Neuroscience, Department of Psychiatry, McLean Hospital, Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts, EE.UU.

Ramos Zuñiga, Rodrigo

Profesor Titular, Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Redolar Ripoll, Diego

Profesor Titular, Departamento de Psicobiología, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona. Colaborador docente, Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Barcelona. Codirector del Cognitive Neuro-lab y del programa de investigación de Neurociencia Cognitiva y Tecnologías de la Información del Instituto de Investigación IN3 de la Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Rios Lago, Marcos

Profesor del Departamento de Psicología Básica II, Facultad de Psicología, UNED, Madrid. Neuropsicólogo, Unidad de Daño Cerebral, Hospital Beata María Ana, Red Menni de Atención al Daño Cerebral, Madrid.

Robles Muñoz, Noemí

Investigadora Postdoctoral, Programa de Neurociencia Cognitiva y Tecnologías de la Información, Internet Interdisciplinary Institute (IN3), Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Rodriguez-Fornells, Antoni

Profesor Investigador, Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona.

Sánchez Martínez, Xaro

Doctora en Medicina, Especialista en Psiquiatría, Psiquiatra Consultora e Investigadora en Verslavingszorg Noord Nederland (principal organización para la atención a las adicciones y la patología dual en el Norte de Holanda). Ilustradora, pintora y grabadora.

Sánchez-Cubillo, Ignacio

Neuropsicólogo Clínico, Red Menni de Daño Cerebral, Bilbao, Vizcaya.

Santín Núñez, Luis Javier

Profesor Titular, Área de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Málaga.

Serra Grabulosa, Josep M.

Profesor Titular, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona. Investigador del grupo de Neuropsicología del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Tobeña Pallarés, Adolf

Catedrático de Psiquiatría y Psicología Médica, Unidad de Psicología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.

Travieso García, David

Profesor Contratado Doctor, Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid. Miembro del grupo de investigación reconocido Percepción y Movimiento.

Valero Cabré, Antoni

Investigador Científico Titular, (Chargé de Recherches) del Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Équipe de Neuropsychologie des Lesions Focales du Cerveau, París, Francia. Profesor Asistente adjunto de Anatomía y Neurobiología de la Boston University, Boston, Estados Unidos.

Vásquez Echeverría, Alejandro

Profesor Adjunto, Centro de Investigación Básica en Psicología (CIBPsi) e Instituto de Fundamentos y Métodos en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de la República, Uruguay. Estudiante de Doctorado, Facultad de Psicología y Ciencias de la Educación, Universidad de Porto, Portugal.

Vieta i Pascual, Eduard

Profesor Titular, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Jefe de Servicio de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencia, Hospital Clínic Universitari, Barcelona. Investigador principal del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Salud Mental (CIBERSAM).

Prólogo

La explicación de la mente humana requiere, sin duda, la comprensión de cómo funciona el cerebro: este es el reto de la Neurociencia Cognitiva. Se ha convertido ya en un tópico apelar al cerebro no como el órgano sino la entidad más compleja que existe. Esta complejidad deriva del hecho de que el cerebro está formado por miles de millones de células especializadas, las neuronas, y por un número diez veces superior de células de sostén, las células gliales, en precisa orquestación anatómica y funcional. Es decir, cada una de ellas ocupa el lugar que ha de ocupar y lleva a cabo una función especializada única. Las neuronas son en sí mismas, en tanto células, únicas también: tienen una forma y estructura peculiar formada por soma, axón y dendritas; a diferencia de las demás células no se reproducen –su pérdida tiene consecuencias fatales para la función cerebral en su conjunto; para la conducta. Funcionalmente son también únicas: son capaces de generar activamente potenciales eléctricos que recorren su membrana; potenciales que utilizan para comunicarse entre sí: el código nervioso. Aún más, dos neuronas vecinas no están en contacto físico: el axón de una nunca toca a las dendritas de la otra. La comunicación entre ellas se lleva a cabo a través de la liberación de una sustancia transmisora –el neurotransmisor- en el espacio que las separa –la sinapsis, y hoy sabemos que una alteración en la comunicación sináptica entre neuronas está en la base de muchos trastornos psiquiátricos.

La fisiología de la neurona se conoce actualmente con exactitud, incluso a nivel molecular. Sin embargo, este conocimiento no basta para explicar la función cerebral. Las neuronas forman redes neuronales, grandes y pequeñas, a partir de las conexiones con sus neuronas vecinas en la proximidad –formando núcleos o áreas- o con otras poblaciones neuronales ubicadas a larga distancia, en otras regiones del cerebro, quizás en el otro hemisferio o en otro lóbulo cerebral. Las técnicas de neuroimagen, tales como la resonancia magnética funcional, han permitido mapear en detalle, durante los últimos veinte años, las regiones cerebrales implicadas en las distintas funciones cognitivas, en las emociones y más recientemente en otros aspectos relativos a la conducta humana, tales como la toma de decisiones, o las relaciones sociales. A pesar de este progreso, la mera descripción de las regiones cerebrales implicadas en la función nos informa de la topografía de la red cerebral, pero no de los mecanismos que hacen emerger la función. Los estudios de conectividad funcional, a partir de las técnicas de neuroimagen, y especialmente los estudios de sincronización cerebral basados en el registro del electroencefalograma o el magnetoencefalograma están empezando a revelar cuáles son los mecanismos funcionales implicados en las funciones cognitivas. Una visión que se está consolidando es que la función cerebral se sustenta en la sincronización de la actividad neurológica en redes neuronales especializadas ampliamente distribuidas. Entender la función cerebral significa, pues, conocer éstas redes –qué nodos las forman, cómo están distribuidas en el tejido cerebral-, y conocer cómo sincronizan su activación durante su función natural: generar las actividades mentales y posibilitar la conducta. Y este apunte es solo simplista y simplificado, pues no se han mencionado otros muchos niveles de análisis –la interacción entre genes y ambiente, por citar un ejemplo, que habrán de ser tenidos en cuenta para la construcción de una neurociencia cognitiva que pueda dar cuenta de la función cerebral y por ende de la naturaleza humana y de los problemas que la acompañan.

A este reto de explicar la función cerebral va a contribuir sin duda la obra que ahora tengo el placer de prologar, Neurociencia Cognitiva, compilada y en buena parte escrita por el Dr. Diego Redolar Ripoll, de la Universitat Oberta de Catalunya.

En esta obra extensa y exhaustiva, redactada por un amplio elenco de profesores e investigadores universitarios, tanto de nuestro entorno como de universidades extranjeras de prestigio, se nos presentan todos los elementos necesarios para empezar a andar por el camino de la comprensión de la función cerebral humana. La obra está estructurada en ocho secciones y treinta capítulos; la mayoría siguen una estructura y presentan los contenidos habituales en manuales similares, pero algunos otros constituyen una rabiosa novedad y de hecho dotan a la obra de un extraordinario valor adicional

de actualidad. Nos referimos por ejemplo, al capítulo sobre actividad espontánea del cerebro, que revisa los estudios recientes que han resaltado la importancia de la actividad del cerebro en reposo, es decir, en ausencia de actividad propositiva o comandada alguna. También destaca el capítulo sobre reserva cognitiva, que presenta este novedoso concepto sobre la capacidad del cerebro para sobreponerse a un proceso patológico o a las consecuencias del envejecimiento natural. Destacados son también los capítulos sobre la modelización neurocomputacional de los procesos cognitivos y sobre la difusión de los avances y las aplicaciones en neurociencia cognitiva; y meritoria, y atrevida, es también la inclusión de un capítulo sobre el ya clásico y controvertido tema de la consciencia.

El libro, además de estar escrito con erudición y a la vez claridad, se dota de un amplio abanico de recursos pedagógicos, los cuales incluyen un sitio web propio, además de recuadros clarificadores con los objetivos de aprendizaje, resumen, conceptos clave, textos complementarios y contenidos colaterales. La bibliografía comprende artículos originales, incluyendo los clásicos más relevantes para cada capítulo así como los trabajos más actuales; artículos de revisión sobre la temática y los libros más relevantes publicados hasta el momento.

En definitiva, estoy convencido de que este libro se va a convertir en un referente de primera línea para los estudiantes de grado de Psicología y de postgrado en Neurociencias, Neurociencia Cognitiva y disciplinas afines. Por lo menos este sería mi deseo.

Carles Escera
Catedrático de Neurociencia Cognitiva
Universitat de Barcelona

Prefacio

EL AUGE DE LA NEUROCIENCIA COGNITIVA

La neurociencia cognitiva se ha constituido como un campo científico reciente germinado a partir de la aproximación de dos disciplinas que inicialmente habían llevado itinerarios muy alejados: la psicología cognitiva, que estudia las funciones mentales superiores, y la neurociencia, que estudia el sistema nervioso que las sustenta. A pesar de que cada una de estas disciplinas ha contado con tradiciones separadas y con una historia previa singular, en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo por posibilitar la convergencia de ambas.

La perspectiva y la orientación implementadas en la neurociencia cognitiva no son únicamente el resultado de la adición de ambas disciplinas, sino que van más allá. En los últimos años, los avances tecnológicos han posibilitado contar con diferentes técnicas –como la neuroimagen y las técnicas de estimulación cerebral no invasiva, entre otras– que han permitido profundizar en la comprensión de las funciones mentales y en su vinculación con los sistemas neurales subyacentes.

La relación entre cerebro y mente es una de las cuestiones de gran calado filosófico que se han planteado a lo largo de la adquisición del conocimiento humano, constituyéndose como uno de los retos de mayor envergadura y trascendencia. ¿Cómo es posible que de un conjunto ordenado de células con determinadas propiedades electrofisiológicas e inmersas en complejos procesos de comunicación química pueda emerger un estado mental? La neurociencia cognitiva, utilizando el método científico, está intentando contribuir a la comprensión de dicha relación. Para ello, este nuevo campo científico se centra en el estudio del funcionamiento cerebral desde una perspectiva dilatada y abierta, abordando diferentes planos de análisis, desde los aspectos moleculares y celulares hasta la comprensión de funciones mentales superiores como el lenguaje o la memoria, entre otras. Al respecto, la revolución de la neurociencia cognitiva se inició cuando la comunidad científica se dio cuenta de que para discernir el funcionamiento del cerebro necesitaba un posicionamiento multidisciplinar, lo que requería conocimientos sobre infinidad de hechos, desde la estructura de una molécula de acetilcolina hasta la razón por la que el perro de Pavlov segregaba saliva cuando sonaba la campana. Por este motivo, incidiendo en dichos planos de análisis, hoy en día la neurociencia cognitiva intenta dar una respuesta a cómo el cerebro recibe, integra y procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de distintos mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunitario. Asimismo, atendiendo a los niveles más complejos de análisis, se intenta explicar cómo el sistema nervioso no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que convierte a los seres humanos en lo que son, subyace a sus emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, y a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención, o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Teniendo presente el objeto de estudio de la neurociencia cognitiva y las perspectivas de análisis que utiliza, no es extraño que la investigación llevada a cabo en el seno de este campo científico llame la atención de la sociedad. La comprensión de la forma en que el cerebro permite que los seres humanos tengan conciencia de sí mismos y –a su vez– puedan posicionarse en el lugar de otros, y el conocimiento de las bases que posibilitan que uno sea capaz de hablar, comunicarse y almacenar la información son aspectos que atraen el foco de interés de muchas personas. En los últimos años, el descubrimiento de la base material de la actividad mental de orden superior y la profundización en el conocimiento de ésta han suscitado un gran interés en diferentes ámbitos, por ejemplo, en el caso de los medios de comunicación.

La importancia internacional de esta disciplina queda reflejada no sólo por el notable incremento, en las últimas dos décadas, de publicaciones científicas en revistas especializadas, sino también porque

resulta difícil encontrar departamentos de psicología, medicina y biología en los que no existan líneas de investigación que estén relacionadas con la neurociencia cognitiva, en una tentativa de análisis de las bases neurales y fisiológicas de las funciones mentales superiores. Este interés por el abordaje neurocientífico de los procesos cognitivos también se ha ido desarrollando últimamente en España y en otros países de habla hispana, hecho que se está poniendo de manifiesto en el aumento creciente de publicaciones por parte de diferentes investigadores españoles en las revistas internacionales más prestigiosas de neurociencia cognitiva. No obstante, hasta hace unos años, la conexión entre neurociencia, procesos cognitivos y estudios universitarios era un tema de pendiente resolución en el sistema educativo español, contrariamente a lo que sucedía en países de habla anglosajona, en los que la neurociencia cognitiva se estaba constituyendo como materia básica en diferentes titulaciones. Afortunadamente, gracias a la implementación del Espacio Europeo de Enseñanza Superior y al Sistema de Garantía Interna de Calidad en las instituciones universitarias, el panorama ha cambiado por completo. De esta forma, la neurociencia cognitiva está siendo materia fundamental en diferentes titulaciones de España, implementada en estudios tanto de grado como de posgrado. Asimismo, son varios los másteres universitarios focalizados exclusivamente en el ámbito de la neurociencia cognitiva. Todo ello abre un panorama prometedor del estado actual de la enseñanza de neurociencia cognitiva y genera la necesidad de contar con libros de texto centrados en competencias para la enseñanza de dicha materia.

NECESIDAD DE UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR ORIENTADO HACIA EL ESTUDIANTE

El principal objetivo del presente libro es presentar los contenidos vertebrales de la neurociencia cognitiva, planteados desde una visión multidisciplinar y utilizando enfoques basados en las competencias para la enseñanza, cuyo centro de interés sea siempre el proceso de aprendizaje del estudiante. Se pretende la asimilación por parte del lector de dichos contenidos, con un énfasis especial en el desarrollo de competencias, para posicionarlo en un emplazamiento que le permita contextualizar y entender los diferentes mecanismos y sistemas de funcionamiento del sistema nervioso, y reflexionar sobre ellos conociendo los diferentes métodos y estrategias utilizados para el estudio de estas funciones, así como relacionar e integrar toda esta información funcional con sus bases fisiológicas, celulares, bioquímicas y anatómicas en relación con la producción y la regulación de la conducta y de la cognición humanas.

Se trata de una novedad en la bibliografía básica de referencia en español. En bibliografía de habla inglesa existen algunas obras que abordan esta materia. La diferencia fundamental entre dichas obras y el presente libro estriba en que en éste no sólo se abarcan los procesos cognitivos más clásicos, sino que también se tratan otros temas que hasta el momento no han sido descritos formalmente en manuales de texto de neurociencia cognitiva, como la reserva cognitiva, el refuerzo, la conducta sexual, el sueño y la conciencia, entre otros. De igual forma, se ha querido hacer hincapié en los modelos computaciones y de modelización que ayudan a explicar el procesamiento cognitivo y los sistemas subyacentes. Asimismo, otra de las características diferenciales ha sido la importancia que se le ha dado a la conectividad funcional. Con este propósito, se ha definido ampliamente a lo largo del libro el concepto de red neural, vinculándolo con las dinámicas cerebrales, y se ha valorado la importancia de la actividad espontánea del cerebro para el estudio de las funciones mentales superiores. Por otro lado, debido al gran interés social que están suscitando las investigaciones en neurociencia cognitiva en diferentes ámbitos, también se ha pretendido profundizar en el reto y la responsabilidad que conlleva la difusión en esta disciplina, por las implicaciones que tiene en la visión de uno mismo y de la sociedad, y en la gestión de la convivencia social en lo que respecta a cuestiones legales y sociosanitarias.

El presente libro recoge los contenidos vertebrales de la neurociencia cognitiva a partir de las aportaciones actualizadas de profesionales de varios países y de distintos ámbitos de la investigación en esta disciplina. En efecto, en su confección han participado profesores e investigadores de diferentes universidades españolas y de otros centros internacionales, vinculados a distintas facultades y estudios (psicología, medicina, biología, ciencias computacionales, etc.) e institutos de investigación. De ahí que la presente obra se vertebre en dos pilares fundamentales que contribuyen a mejorar de manera sustancial su calidad y coherencia interna: en primer lugar, la motivación docente de los autores para brindar un instrumento diseñado para solventar las necesidades de aprendizaje en un contexto formativo transversal; en segundo lugar, el valor añadido que supone que los autores participen en proyectos de investigación competitivos relacionados con los temas tratados a lo largo del libro. Todo ello ha contribuido al diseño de un libro que, por

un lado, atiende al *corpus* doctrinal de la materia y que, por otro lado, incluye los últimos avances en investigación.

En el diseño y el desarrollo de los contenidos se ha perseguido la elaboración de un texto atrayente, motivador, con gran capacidad explicativa, presentado de forma rigurosa y precisa y centrado fundamentalmente en el estudiante como una herramienta para facilitar su proceso de aprendizaje. Es un libro diseñado para solventar las necesidades formativas en ciencias de la salud requeridas por la implementación del Espacio Europeo de Enseñanza Superior, con una aproximación multidisciplinar que convierte a la obra en un instrumento de estudio de referencia tanto para estudiantes de la materia en un nivel de grado como para aquellos que se encuentran cursando programas de máster y de posgrado específicos de neurociencia cognitiva. Asimismo, teniendo presente la importancia que se le ha dado al desarrollo de aspectos vinculados con la investigación en neurociencia cognitiva, también puede resultar un texto de gran utilidad para profesionales de diferentes disciplinas como psicología, medicina, biología, ciencias computacionales y otras áreas de investigación relacionadas.

A lo largo de la obra, se ha fomentado la introducción de conceptos y enfoques actualizados en relación con el rápido avance de los conocimientos en esta disciplina. Asimismo, la terminología utilizada se ha revisado concienzudamente para facilitar la coherencia interna del libro y la relación transversal de sus diferentes capítulos, con el objetivo último de proporcionar un texto que permita al lector un elevado grado de comprensión y accesibilidad al contenido presentado.

HERRAMIENTAS PEDAGÓGICAS DEL TEXTO

Como valor añadido, se ha prestado especial atención a los diferentes recursos docentes, tanto gráficos como de organización, para presentar los contenidos. En esta dirección, se ha realizado un particular esfuerzo para que el libro contenga abundantes figuras, imágenes y diagramas en color para facilitar la comprensión del texto, así como tablas y esquemas para resumir algunos de los aspectos cardinales de los puntos desarrollados. De igual forma, se han utilizado con profusión a lo largo del libro recuadros para tratar aspectos colaterales de entidad propia y cuadros con contenido complementario y con conceptos clave. Por otro lado, se ha fomentado la implementación de nuevas metodologías docentes para el desarrollo de la materia presentada en el libro. De ahí que cada capítulo cuente con un espacio web en el que se proporcionan al lector diferentes recursos didácticos que permiten profundizar en los aspectos cardinales de la obra, entre ellos: animaciones, vídeos, imágenes explicativas, contenidos complementarios, preguntas de autoevaluación, ejercicios de reflexión, etcétera.

Todos los capítulos utilizan las mismas herramientas pedagógicas para integrar los enfoques basados en las competencias a través de una estructura común para presentar los contenidos. Este aspecto también contribuye de forma positiva a fomentar la coherencia interna y la transversalidad de la obra:

Resumen conceptual

- ✓ Los seres humanos son seres altamente sociales. Está en su naturaleza crear afiliaciones, buscar pareja, formar una familia y vivir en comunidad. La supervivencia y el bienestar dependen de manera crítica de las interacciones sociales y de la habilidad de crear vínculos estables con otras personas. Sin embargo, la vida en sociedad también supone una serie de retos para una persona. Uno de estos retos es la necesidad de descifrar qué piensan y cómo se sienten sus congéneres. Durante la primera parte del capítulo se expondrá el impacto que ha tenido la vida en sociedad para el desarrollo y el éxito de la especie humana. A continuación se reflexionará acerca de qué es lo que realmente nos hace humanos. Seguidamente, se comentará la especificidad que muestran determinadas partes del cerebro en el procesamiento de estímulos sociales. Se analizará luego uno de los retos que conlleva vivir en sociedad y que, por consiguiente, ha impulsado el desarrollo cerebral: el reto de decodificar la mente de otras personas. A lo largo de ese análisis se desglosarán los diversos mecanismos que utilizan los seres humanos para descifrar el contenido mental de otras personas y se describirán las bases neuronales de dichos mecanismos. En concreto, se hablará de la formación de primeras impresiones, de la teoría de la mente, de la empatía y de las neuronas espejo. Por último, se verá cómo determinados compuestos químicos (en particular, la testosterona, la oxitocina y la vasopresina) modulan diferentes aspectos de la cognición social.
- ✓ Con este capítulo se pretende destacar la importancia de la vida en sociedad en el desarrollo cerebral de la especie humana, explicar los mecanismos psicológicos que ayudan a inferir el contenido mental de otras personas y exponer las bases neuroanatómicas que sustentan dichos procesos. En particular, el lector, tras leer el capítulo, deberá estar familiarizado con los diferentes mecanismos psicológicos que los seres humanos utilizan para descifrar cómo son, qué piensan o qué sienten los demás, saber diferenciarlos y relacionarlos con patrones de actividad cerebral específicos.

Cada capítulo se inicia con un **resumen conceptual**, en el que se presentan los rasgos vertebrales y la orientación que se le ha conferido, y se explica cómo se desarrollará el contenido de dicho capítulo.

Inmediatamente después del resumen se presentan los **objetivos de aprendizaje**. Se trata de los aspectos principales que tienen que adquirirse tras la lectura de cada capítulo.

Objetivos de aprendizaje

- Caracterizar el lenguaje oral e identificar sus niveles organizativos básicos.
- Conocer el sustrato neural para el desarrollo del lenguaje en el recién nacido y los cambios que se producirán como consecuencia de procesos madurativos y de exposición al lenguaje.
- Conocer las zonas cerebrales y las conexiones interhemisféricas e intrahemisféricas implicadas en los procesos de percepción y producción del lenguaje en el adulto.
- Analizar las características de la señal de habla y entender su problemática desde el punto de vista perceptivo (variabilidad y ausencia de límites para la segmentación de unidades).
- Entender el fenómeno de la percepción categórica aplicado a los sonidos del habla.
- Comprender la diferencia entre tareas de percepción del habla y tareas de reconocimiento léxico, así como el sustrato neural correspondiente a cada una de ellas.
- Conocer las características principales de la organización del léxico.
- Entender cómo puede accederse al léxico a partir de la información acústica y recuperar la información sobre las palabras (modelos de acceso y selección léxica).
- Conocer las teorías actuales sobre la organización del significado en el cerebro.
- Comprender los procesos implicados en la producción de palabras correspondientes al significado que se quiere trasmitir.
- Conocer cómo se pasa del procesamiento de cada palabra al procesamiento de una frase.
- Entender el papel de la información semántica y sintáctica y su relación durante el procesamiento de frases.

Dentro de los capítulos se incorporan **recuadros**, en los que se presentan contenidos colaterales que tienen entidad propia. Esta herramienta didáctica proporciona al lector la posibilidad de profundizar en algunos aspectos que están relacionados con el texto principal pero que se encuentran tratados de manera específica.

Recuadro 1-2. Incidente en la entrega del Premio Nobel

Un día de octubre de 1906, Santiago Ramón y Cajal recibe un telegrama con un escueto mensaje en alemán: «*Carolinische Institut verliehen Sie Nobel-preis*». Se le concede el Premio Nobel de Fisiología o Medicina junto a Camillo Golgi «en reconocimiento a sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso». Curiosamente, Golgi era un opositor científico, porque aún defendía la vieja teoría reticularista. Más tarde Cajal confesaría: «¡Qué cruel ironía del destino emparejar, como gemelos siameses unidos por sus hombros, a adversarios científicos de caracteres tan contrastados!». Hay gran expectación durante la ceremonia, y en los discursos le corresponde a Golgi el primer turno. De pronto, los asistentes, incluido Cajal, ¡se quedan de piedra! Lo esperable era que Golgi disertara sobre su método de tinción y las posibilidades que abrió a la neurociencia, y que pasara revista a sus propios hallazgos. En lugar de eso, se dedica a resucitar la difunta doctrina reticular del sistema nervioso y arremete brutalmente, sin venir a cuento, contra la teoría neuronal. Aparte de que no era el lugar para plantear una polémica, supuso una torpe descortesía hacia su compañero de ceremonia, tratándose del principal defensor de la teoría neuronal. Se habían hecho formidables progresos en las últimas décadas y prácticamente nadie abrazaba ya el viejo planteamiento, pero Golgi hablaba como si nada hubiera cambiado desde 1873, cuando descubrió su método. Es muy probable que Cajal se sintiera herido, pero elegantemente no lo exteriorizó. Cuando le tocó su turno, leyó el discurso que tenía preparado y no hizo alusión a las agrias palabras de Golgi. Diez años después, Cajal escribiría sobre este incidente: «Hizo gala (Golgi) de una altivez y egolatría tan inmoderadas, que produjeron deplorable efecto en la concurrencia [...]. Y yo temblaba de impaciencia al ver que el más elemental respeto a las conveniencias me impedía poner oportuna y rotunda corrección a tantos vitandos errores y a tantos intencionados olvidos.»

Figura 1-30. Camillo Golgi (1843-1926) y Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), Premios Nobel en 1906.

En cada uno de los capítulos se implementan **textos complementarios**. Se trata de un recurso que permite presentar información adicional al lector para profundizar en algunos aspectos del contenido.

La neurociencia cognitiva constituye un campo científico relativamente reciente que surge de la convergencia de la neurociencia y la psicología cognitiva y que aborda el estudio del funcionamiento cerebral desde una perspectiva multidisciplinar, incidiendo en distintos planos de análisis.

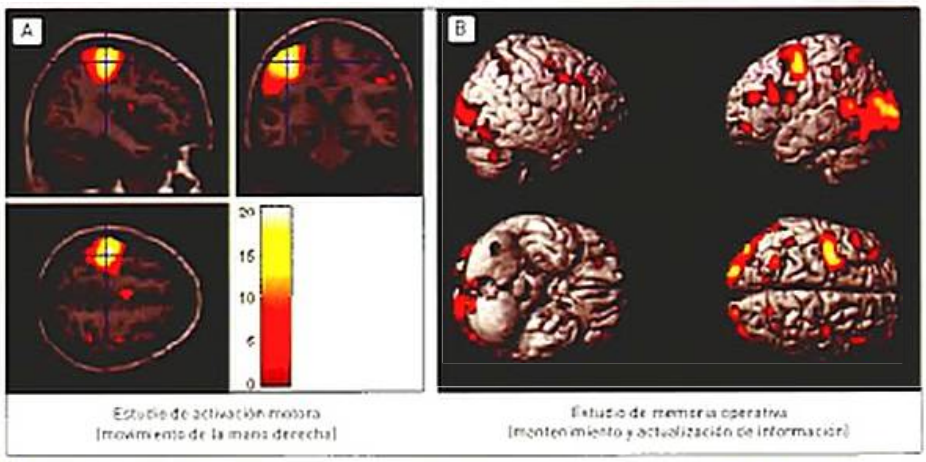
El tesla (T) es la unidad de medida de electromagnetismo dentro del sistema internacional de unidades (SI), denominada así en honor al físico y matemático austrohúngaro Nikola Tesla (1856-1943). 1 T equivale a 10.000 gauss (G) en el sistema cegesimal de unidades. Siendo el campo magnético de la Tierra de 0,3 a 0,7 G. El campo magnético empleado para resonancia magnética (1-3 T) es aproximadamente unas 30.000 a 90.000 veces superior al campo magnético de la Tierra, con el que se podría levantar un coche sin dificultad.

A lo largo de cada capítulo se destacan los **conceptos clave** que recogen los aspectos esenciales que resumen buena parte de la información presentada en el apartado.

Tabla 8-1. Cociente de encefalización de acuerdo con la relación peso cerebral/peso corporal en diferentes especies

Individuo	Peso cerebral (g)	Neuronas corticales (millones)	Cociente de encefalización[1]
Ser humano	1.350	11.500	7,4
Elefante	6.000	11.000	1,3
Chimpancé	400	6.200	2,3
Mono Rhesus	90	480	2,1
Perro	64	160	1,2
Zarigüeya	8	27	0,2
Rata	2	15	0,4
Ratón	0,3	4	0,5

[1]El cociente de encefalización se refiere al tamaño relativo del cerebro respecto al tamaño corporal estimado, para un animal de referencia.



Estudio de activación motora (movimiento de la mano derecha)

Estudio de memoria operativa (mantenimiento y actualización de información)

En todos los capítulos se ha realizado un esfuerzo particular para incluir un gran número de tablas, esquemas, figuras y fotografías en color, con el objetivo de facilitar la comprensión del texto.

ORGANIZACIÓN Y ESTRUCTURA DE LA OBRA

El libro consta de 30 capítulos, organizados en ocho secciones, y dos anexos.

- **Sección I.** Este primer grupo de capítulos describe las bases sobre las que se sustenta la neurociencia cognitiva. En primer lugar, se revisan los principales hitos que, a lo largo de la historia, han intentado aportar información acerca de la relación entre mente y cerebro, y se presentan los principios de la neurociencia cognitiva, asentados en la mutua dependencia entre la psicología cognitiva y la neurociencia. En segundo lugar, se pasa revista a las principales características de las células que componen el sistema nervioso –estudiando sus propiedades, las dinámicas que se generan y los procesos de comunicación que se establecen– y a la organización anatómica y funcional de dicho sistema. En tercer lugar, se aborda una introducción a las principales técnicas existentes en el momento actual para el desarrollo de los objetivos de la neurociencia cognitiva. Para terminar la sección, se incluye un capítulo en el que se introduce un novedoso campo de estudio dentro de la neurociencia cognitiva: el análisis de las señales o fluctuaciones espontáneas del cerebro en estado de reposo para el estudio de las funciones mentales superiores.

- **Sección II.** Está dedicada a los mecanismos de la plasticidad y el desarrollo del sistema nervioso. Esta sección se inicia con el estudio de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la plasticidad cerebral. Se toma la sinapsis como eje central del estudio y, en consecuencia, se analizan con profusión los temas que han dominado la investigación en la plasticidad sináptica durante las

últimas décadas: la potenciación y la depresión sináptica en sus variantes de corto y largo plazo. Asimismo, se describe la neurogénesis en la vida adulta y el papel de las células gliales en los eventos plásticos. En segundo lugar, se introduce la teoría de la reserva cerebral o cognitiva y sus conceptos básicos, centrando el foco de interés en la capacidad del cerebro para tolerar cambios cerebrales debidos al envejecimiento fisiológico o a procesos neuropatológicos, reduciendo sus manifestaciones clínicas. En tercer lugar, se analiza el surgimiento de las funciones cognitivas durante la filogenia homínida, tomando como referencia indirecta los registros fósiles que muestran, por una parte, el incremento aproximado que ha experimentado el volumen del cerebro a través de la evolución homínida y, por otra, la forma en que su función se ha plasmado bajo diversas formas de expresión conductual. Para cerrar la sección, se estudia el desarrollo cerebral individual (ontogenia), examinando la manera en que se construye el cimiento que dará sustento a las funciones cognitivas, centrándose esencialmente en su corteza cerebral y en el papel que desempeñan los genes y la experiencia.

- **Sección III.** Este grupo de seis capítulos se centra en las bases sensoriomotoras. Se inicia la sección con la presentación de los fundamentos sensoriales de la percepción. Se describen las diferencias y similitudes observadas en los procesos de formación de transducción, codificación y procesamiento temprano, así como la organización de las respuestas motoras reflejas y automáticas indisolublemente asociadas a la organización de los distintos sentidos. Se parte de algunos ejemplos ilustrativos de integración y de enlace entre el ciclo sensoriomotor y los fenómenos cognitivos de mayor complejidad tratados en los capítulos siguientes de esta misma sección. En segundo lugar, se explica el sistema visual y los mecanismos de percepción visual, abordando la relación que existe entre la percepción visual y las acciones operadas en el mundo y la forma en que la capacidad de operar y la de percibir van surgiendo juntas ya desde la primera infancia. En tercer lugar, se describe la vía sensorial que procesa la señal que trasmiten las aferentes auditivas y cómo la corteza cerebral procesa dicha información para posibilitar los mecanismos de percepción auditiva. Asimismo, se analiza cómo la corteza auditiva se encuentra conectada a otras áreas corticales especializadas en el reconocimiento y la producción del lenguaje, la percepción musical y otras actividades. A continuación, se describen el sistema somatosensorial y las diferentes submodalidades que lo conforman, analizando las relaciones que establecen con otras modalidades sensoriales y con el sistema motor. En quinto lugar, se analizan los sentidos químicos y cómo interactúan entre sí y con otras modalidades sensoriales a nivel cortical y –particularmente– con áreas límbicas de la corteza, relacionadas con las emociones, las memorias, el control vegetativo y los comportamientos apetitivos en general. Por último, se cierra la sección con el estudio de los sistemas neurales corticales y subcorticales de control motor y su interacción con los procesos perceptivos.

- **Sección IV.** Está dedicada al estudio de los mecanismos de atención, aprendizaje y memoria. La sección se inicia abordando la atención como un mecanismo esencial para seleccionar la información relevante del entorno en función de las metas y expectativas del individuo, así como de la saliencia y el peligro potencial de los estímulos. Se definen y explican los tres subsistemas atencionales (alerta, orientación atencional y control ejecutivo) y los mecanismos cerebrales subyacentes. A continuación, se analizan las bases neurales de los mecanismos de aprendizaje y memoria, proporcionando una taxonomía de los diferentes sistemas, teniendo presente su dependencia de la conciencia y de la integridad del lóbulo temporal medial y atendiendo a su dimensión temporal para distinguir entre formas de memoria a corto y a largo plazo. La sección finaliza con una descripción detallada de los mecanismos sinápticos y moleculares implicados en la formación de nuevos aprendizajes y la generación de nuevos recuerdos, analizando los correlatos neurobiológicos asociados a la formación de falsos recuerdos y a las capacidades extraordinarias de memoria.

- **Sección V.** Está dedicada a la especialización hemisférica y a la representación simbólica. En primer lugar, se sientan las bases de las principales diferencias anatómicas y funcionales entre los dos hemisferios, para –seguidamente– entrar a conocer las bases neurales sobre las que se asienta el lenguaje como sistema simbólico, considerando tanto su desarrollo como su funcionamiento en el cerebro adulto. En función de los tres niveles básicos que caracterizan el lenguaje hablado –relativos respectivamente a los sonidos, las unidades léxicas y la organización sintáctica– se describen los procesos que intervienen en la percepción y en la producción hablada y se establecen sus correlatos neurales, manejando datos procedentes de estudios neuroanatómicos y electrofisiológicos sobre el procesamiento lingüístico en el cerebro normal y lesionado. En último lugar, se concluye esta sección con la descripción de las características evolutivas y las bases cerebrales del procesamiento

numérico, así como de las principales alteraciones relacionadas con las lesiones de las regiones cerebrales que lo sustentan.

- **Sección VI.** Son tres los capítulos que componen esta sección destinada al estudio de las conductas motivadas y regulatorias. En el inicio de la sección se describen funcional y anatómicamente los sistemas de refuerzo cerebral y la importancia biológica que desempeñan para fomentar el bienestar y procurar la supervivencia de los individuos. Se profundiza en el procesamiento de la información reforzante como ayuda para establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones. Asimismo, se explica cómo el cerebro puede utilizar la información reforzante para modular procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria. En segundo lugar, se estudian el desarrollo sexual y la diferenciación sexual del sistema nervioso central. Se describen los mapas cerebrales diferenciados en mujeres y hombre y su relación con las hormonas sexuales y algunos aspectos conductuales, cognitivos y emocionales, por ejemplo, la agresividad y el estrés. Para finalizar, se estudia qué es el sueño, qué mecanismos neurales lo regulan y qué funciones tiene. Asimismo, se analiza la relación entre el sueño y diferentes procesos emocionales y cognitivos como la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y el procesamiento de la información reforzante.

- **Sección VII.** Está dedicada al estudio de las emociones, la cognición social y el control ejecutivo. Empieza esta sección analizando qué son las emociones, qué teorías han intentado explicarlas y cómo se encuentran lateralizadas con relación al procesamiento cerebral. Se destaca la importancia del procesamiento de la información emocional en la cognición social y la relevancia de la expresión y el reconocimiento de las emociones como herramienta de comunicación. En segundo lugar, se profundiza en las bases neurales subyacentes a las emociones: los sistemas neurales. Se describen distintos sistemas neurales que incluyen, por un lado, a determinadas regiones cerebrales más o menos especializadas en el procesamiento emocional y, por otro lado, a otras estructuras críticas para otras funciones (p. ej., las estructuras relacionadas con el sustrato nervioso del refuerzo, estructuras implicadas en la consolidación de diferentes sistemas de memoria, áreas de procesamiento sensorial, regiones atencionales, etc.), que son movilizadas para desempeñar un papel específico dentro del procesamiento emocional. En tercer lugar, se destaca la importancia de la vida en sociedad en el desarrollo cerebral de la especie humana, explicando los mecanismos psicológicos que ayudan a inferir el contenido mental de otras personas y describiendo las bases neuroanatómicas que sustentan dichos procesos. Por último, se concluye la sección con el estudio de las funciones ejecutivas, haciendo especial hincapié en la descripción del desarrollo, la anatomía y la funcionalidad del lóbulo frontal, así como los principales síndromes asociados a un mal funcionamiento de éste. Asimismo, se abordan los diferentes procesos cognitivos dependientes de un buen control ejecutivo, como la toma de decisiones, el razonamiento y la resolución de problemas.

- **Sección VIII.** El último grupo de tres capítulos se centra en abordar algunas de las nuevas perspectivas surgidas en los últimos años en el ámbito de la neurociencia cognitiva. Se inicia con el estudio de la conciencia. A lo largo del primer capítulo de esta sección, se proporciona información actualizada de los principales conceptos, hipótesis y datos clínicos y experimentales sobre la conciencia. Se describen la naturaleza, las funciones y los correlatos neurales de la conciencia y se realizan una serie de conjeturas sobre la capacidad del cerebro humano para entender la mente consciente. En el segundo capítulo se aborda la aparición y posterior consolidación de los modelos computacionales como técnicas de investigación fundamentales en los estudios en neurociencia cognitiva. Se diferencia a lo largo del capítulo entre los modelos de análisis (presentados y analizados en detalle en la sección 1) y los modelos de síntesis (desarrollados en este capítulo). Asimismo, se detallan a modo de ejemplo algunos casos concretos de modelos de síntesis aplicados a procesos cognitivos elementales, como la memoria de trabajo, la toma de decisiones y la integración de estos dos procesos cognitivos. Por último, se cierra el libro con un capítulo que trata sobre cómo los resultados en neurociencia cognitiva están empezando a influir en la manera de pensar, de vivir y de ver el mundo y, en consecuencia, de organizarlo. Se analizan aspectos relativos a la difusión de la investigación en neurociencia cognitiva, haciendo especial hincapié en el reto y la responsabilidad que conlleva dicha difusión.

- **Anexos.** El anexo 1 es una breve guía de los fundamentos básicos del análisis de datos en la investigación propia de la neurociencia cognitiva. En el anexo 2 se lleva a cabo una descripción de las técnicas de análisis estadístico de imagen presentes en neuroimagen y de la implementación del modelo general lineal aplicado a estudios funcionales y a los análisis morfométricos.

Contenidos del sitio web complementario

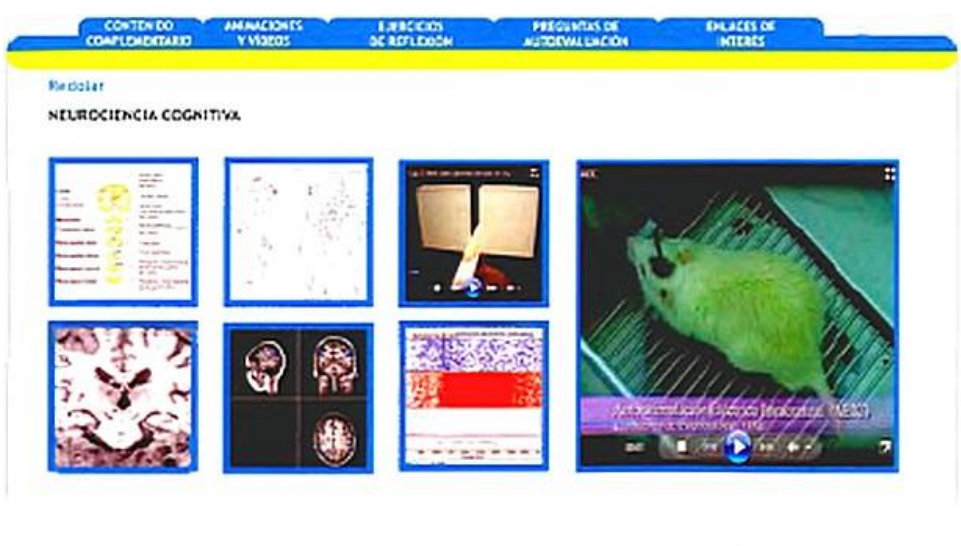
HERRAMIENTAS PEDAGÓGICAS EN EL SITIO WEB COMPLEMENTARIO

Para facilitar una mayor interacción del lector con el libro, cada capítulo cuenta con un espacio web en el que se proporcionan diferentes recursos didácticos que permiten profundizar en los aspectos cardinales de la obra.

Para los **alumnos**, el sitio web ofrece un conjunto de material multimedia que contribuirá a aumentar la comprensión de algunos aspectos que pueden resultar más complejos. Dentro de este conjunto de materiales, se dispone de animaciones de algunos procesos, vídeos con casos, esquemas animados e interactivos, etc. Asimismo, el alumno tiene a su disposición un conjunto de herramientas evaluativas que le permitirá efectuar una retroalimentación de su proceso de aprendizaje. Con este objetivo, se ha diseñado un conjunto de ejercicios de reflexión para que el estudiante analice desde otro punto de vista diferentes conceptos tratados y compruebe si ha adquirido los conocimientos necesarios con la lectura del libro. Asimismo, cada capítulo cuenta con una batería de preguntas de elección múltiple sobre los contenidos vertebrales, que permitirá al alumno llevar a cabo un ejercicio de autoevaluación de sus propias competencias adquiridas.

Para los **profesores**, el sitio web proporciona un banco con todas las ilustraciones, fotografías, tablas y esquemas del libro. De una manera rápida y sencilla, el docente podrá exportar el material gráfico que desee a diapositivas en *PowerPoint* para poder utilizarlo en sus clases.

Para los alumnos y profesores y para los profesionales vinculados con la práctica clínica o la investigación en neurociencia cognitiva, el sitio web ofrece con conjunto de materiales complementarios que permiten profundizar en muchos temas que se han abordado de manera más somera en el texto.



Sitio web complementario

ÍNDICE

Contenido complementario

Capítulo 1
- **CC1-1.** Edgar Adrian: descifrando el código de las neuronas
- **CC1-2.** ¿Es la mente modular?

Capítulo 2
- **CC2-1.** Información genética

Capítulo 3
- **CC3-1.** Meninges
- **CC3-2.** Circulación arterial y venosa
- **CC3-3.** Sistema nervioso autónomo
- **CC3-4.** Nervios craneales
- **CC3-5.** Reflejos espinales y médula espinal
- **CC3-6.** Estructura laminar
- **CC3-7.** Sistema anterolateral
- **CC3-8.** Tronco del encéfalo
- **CC3-9.** Núcleos del tálamo
- **CC3-10.** Hipotálamo
- **CC3-11.** Cerebelo
- **CC3-12.** Corteza prefrontal dorsolateral: percepción e interferencia emocional
- **CC3-13.** Cociente de encefalización

Capítulo 4
- **CC4-1.** Estimulación eléctrica cerebral
- **CC4-2.** Aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas al estudio de la conectividad sináptica
- **CC4-3.** Aplicación de la hibridación *in situ*
- **CC4-4.** Electrofisiología *in vivo* y células de lugar
- **CC4-5.** Aplicación de estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de la depresión
- **CC4-6.** Registro simultáneo de magnetoencefalografía y electroencefalografía
- **CC4-7.** Análisis de datos para resonancia magnética funcional

Capítulo 5
- **CC5-1.** Conectividad cerebral funcional en reposo de diferentes regiones
- **CC5-2.** Representación dinámica de la conectividad funcional del circuito de activación por defecto durante el desarrollo
- **CC5-3.** Neuroimagen funcional en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- **CC5-4.** Redes colaborativas de datos de conectividad funcional en estado de reposo
- **CC5-5.** Red Iberoamericana de Conectividad Cerebral
- **CC5-6.** Los hemisferios cerebrales consiguen sincronizarse sin cuerpo calloso

Capítulo 6
- **CC6-1.** Los inicios en el estudio de la plasticidad sináptica: Cajal, Hebb, Lorno y Bliss
- **CC6-2.** Plasticidad sináptica en sistemas nerviosos simples: el modelo de la *californica Aplysia*
- **CC6-3.** Plasticidad sináptica en mamíferos: plasticidad sináptica y memoria
- **CC6-4.** Estrés y drogas de abuso: dos ejemplos de relación experiencia-plasticidad
- **CC6-4-1.** La experiencia estresante
- **CC6-4-2.** Plasticidad sináptica y conducta adictiva

Capítulo 8
- **CC8-1.** Procesamiento de la información: desde las bacterias hasta el sistema ganglionar
- **CC8-2.** Sistema nervioso de los vertebrados
- **CC8-3.** Conducta, adaptación y organización del sistema nervioso

Capítulo 12
- **CC12-1.** Cerebro escindido y transmisión de la información
- **CC12-2.** Insensible
- **CC12-3.** Casos de agnosias somáticas
- **CC12-4.** Casos de heminegligencia contralateral

Capítulo 14
- **CC14-1.** Robots andantes
- **CC14-2.** Tipos de fibras musculares
- **CC14-3.** Diferentes tipos de tejido nervioso
- **CC14-4.** Coactivación e inhibición recíproca
- **CC14-5.** Modulación de los reflejos espinales
- **CC14-6.** Neuronas espejo
- **CC14-7.** Neuronas características de los diferentes núcleos de los ganglios basales
- **CC14-8.** Implicación de los ganglios basales en otros circuitos corticales
- **CC14-9.** Neuronas características del cerebelo
- **CC14-10.** Riqueza de conexiones entre las diferentes áreas

Capítulo 16
- **CC16-1.** El caso de Clive Wearing
- **CC16-2.** Laberinto acuático de Morris: evaluación del aprendizaje y la memoria espaciales
- **CC16-3.** Estimulación magnética transcraneal

Capítulo 17
- **CC17-1.** El efecto «umbral de la puerta» *(The doorway effect)*
- **CC17-2.** Síndrome de Korsakoff: amnesia y fabulación

Capítulo 21
- **CC21-1.** Tolerancia y dependencia
- **CC21-2.** Dificultades para obtener la droga
- **CC21-3.** ¿Por qué las personas adictas pierden su interés por otros reforzadores naturales, como la comida y el sexo?

- **CC21-4.** ¿Por qué las personas adictas pierden el control en el uso de la droga?
- **CC21-5.** Sensibilización y aprendizaje asociativo
- **CC21-6.** Adicción, memoria y mecanismos de plasticidad cerebral
- **CC21-7.** Vías neurales de las funciones asociativas y motivacionales con relación al refuerzo y al desarrollo de la adicción
- **CC21-8.** Estresados y adictos

Capítulo 22

- **CC22-1.** Síndrome de Turner
- **CC22-2.** Alteraciones de los órganos sexuales internos
- **CC22-3.** Alteraciones de los órganos sexuales externos
- **CC22-4.** Estructura química de las hormonas esteoideas
- **CC22-5.** Experimento de Pfeiffer
- **CC22-6.** Exposición a los esteroides testiculares durante el desarrollo
- **CC22-7.** Estructuras del sistema nervioso sexualmente dimórficas
- **CC22-8.** Experimentos con ratas hembra
- **CC22-9.** Sildenafilo y disfunción eréctil
- **CC22-10.** Mecanismos neurales de la conducta sexual en modelos animales

Capítulo 23

- **CC23-1.** Modelos experimentales de privación de sueño en seres humanos
- **CC23-1-1.** Privación total de sueño
- **CC23-1-2.** Privación parcial de sueño
- **CC23-1-3.** Privación aguda de sueño
- **CC23-1-4.** Privación crónica de sueño
- **CC23-1-5.** Privación selectiva de sueño de ondas lentas
- **CC23-1-6.** Privación selectiva de sueño REM
- **CC23-1-7.** Fragmentación del sueño
- **CC23-2.** Modelos animales de privación de sueño
- **CC23-2-1.** Método *disk-over-water* o del disco sobre el agua
- **CC23-2-2.** Método *treadmill* o de la cinta de correr
- **CC23-2-3.** Método *disk-treadmill* o del disco de correr
- **CC23-2-4.** Método *flower-pot* o de la maceta
- **CC23-2-5.** Método *novel-object* o del objeto novedoso

Capítulo 25

- **CC25-1.** Modelos animales para el estudio de las emociones
- **CC25-1-1.** Conductas defensivas
- **CC25-1-2.** Conflicto entre las respuestas de acercamiento y de evitación
- **CC25-1-3.** Modelos etológicos
- **CC25-1-3-1.** Campo abierto
- **CC25-1-3-2.** Modificaciones del campo abierto
- **CC25-1-3-3.** Laberinto elevado en cruz
- **CC25-1-3-4.** Caja de transición luz/oscuridad
- **CC25-1-3-5.** Prueba de interacción social
- **CC25-1-3-6.** Paradigma del ser humano intruso
- **CC25-1-3-7.** Paradigma del residente y el intruso
- **CC25-1-3-8.** Separación maternal
- **CC25-1-4.** Modelos de condicionamiento
- **CC25-1-4-1.** Condicionamiento de evitación activa de dos sentidos
- **CC25-1-4-2.** Prueba de Geller-Seifter
- **CC25-1-4-3.** Condicionamiento clásico de la respuesta de miedo
- **CC25-1-4-4.** Aumento de la respuesta de sobresalto
- **CC25-1-4-5.** Enterramiento defensivo condicionado
- **CC25-1-5.** Modelos transgénicos y genoanulados
- **CC25-1-5-1.** Sistema de neurotransmisión serotoninérgico
- **CC25-1-5-2.** Hormona liberadora de corticotropina
- **CC25-1-5-3.** Sistema de neurotransmisión GABA-érgico
- **CC25-2.** Aprendizaje emocional implícito
- **CC25-3.** La autoestimulación eléctrica intracraneal como tratamiento para facilitar el aprendizaje y la memoria
- **CC25-4.** La memoria: el precedente del miedo

Capítulo 26

- **CC26-1.** Neuropéptidos como tratamiento farmacológico

Capítulo 27

- **CC27-1.** Lobotomía

Capítulo 28

- **CC28-1.** La ilusión de la mano de goma
- **CC28-2.** Test de Wada

Animaciones y vídeos

Capítulo 1

- **AV1-1.** Cajal y la neurociencia
- **AV1-2.** Historia del cerebro
- **AV1-3.** Papel de la electricidad en el sistema nervioso
- **AV1-4.** Avances futuros sobre el cerebro

Capítulo 2

- **AV2-1.** Animaciones sobre neurotransmisión
- **AV2-2.** Vídeos sobre neurotransmisión

Capítulo 4

- **AV4-1.** Seccionado en microtomo de tejido nervioso incluido en parafina
- **AV4-2.** Corte seriado en ultramicrotomo de secciones ultrafinas de tejido nervioso incluido en resina
- **AV4-3.** Seccionado en criostato de tejido nervioso congelado
- **AV4-4.** Tinción de secciones ultrafinas

Capítulo 5

- **AV5-1.** Actividad cerebral en estado de reposo

Capítulo 6

- **AV6-1.** Aspectos presinápticos asociados a la plasticidad
- **AV6-2.** El receptor NMDA: mecanismo de activación
- **AV6-3.** Potenciación a largo plazo: mecanismos moleculares asociados a la expresión y mantenimiento

- **AV6-4.** Estrés, hormonas y plasticidad
- **AV6-5.** Vídeos y animaciones disponibles en la web

Capítulo 7
- **AV7-1.** Documental sobre los estilos de vida, aspectos psicológicos y factores de riesgo que modulan la presentación clínica de la enfermedad de Alzheimer

Capítulo 10
- **AV10-1.** Vídeo *Nueva percepción del cerebro*
- **AV10-2.** Documental de la BBC sobre las capacidades perceptivas en la mente humana
- **AV10-3.** Documental de la BBC sobre la sinestesia
- **AV10-4.** Vídeo *Waterfall illusion*
- **AV10-5.** Animación interactiva de la ilusión de *Shadow-checkerboard*
- **AV10-6.** El problema de la apertura

Capítulo 13
- **AV13-1.** La ilusión de McGurk *(The McGurk Effect)*
- **AV13-2.** Página de Kent Berridge

Capítulo 14
- **AV14-1.** Interacción entre las fibras de actina y miosina
- **AV14-2.** Representación dinámica del deslizamiento de los filamentos
- **AV14-3.** Representación dinámica del proceso de contracción muscular
- **AV14-4.** Representación dinámica del funcionamiento del huso muscular
- **AV14-5.** Representación dinámica del funcionamiento de los órganos tendinosos de Golgi
- **AV14-6.** Representación dinámica del funcionamiento del reflejo monosináptico de extensión
- **AV14-7.** Diferentes pasos en un gatito descerebrado
- **AV14-8.** Representaciones tridimensionales de los ganglios basales
- **AV14-9.** Modelo computacional de funcionamiento conjunto de los ganglios basales y el cerebelo
- **AV14-10.** Activación cerebral durante una audición musical

Capítulo 15
- **AV15-1.** Sistemas atencionales: anatomía de las redes atencionales
- **AV15-2.** Atención como sistema de selección
- **AV15-3.** Efectos de la atención en los sistemas sensoriales
- **AV15-4.** Trastornos atencionales en adultos
- **AV15-5.** Trastornos atencionales en niños
- **AV15-5-1.** Trastorno autista
- **AV15-5-2.** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- **AV15-6.** Técnicas utilizadas en neurociencia cognitiva

Capítulo 16
- **AV16-1.** Experimentos de Pavlov
- **AV16-2.** Experimentos de Skinner
- **AV16-3.** Aprendizaje y memoria en *Aplysia*
- **AV16-4.** Aprendizaje no asociativo (habituación) en el roedor
- **AV16-5.** Distribución de los sistemas de memoria
- **AV16-6.** Reportaje sobre Brenda Milner y sus estudios sobre la memoria

Capítulo 17
- **AV17-1.** La voz masculina de baja frecuencia ayuda a las mujeres a recordar
- **AV17-2.** Vídeo sobre los efectos del alcohol en el hipocampo del roedor
- **AV17-3.** Beneficios del ejercicio físico sobre la memoria
- **AV17-4.** Meditación y aprendizaje
- **AV17-5.** Memoria contextual en el cerebro
- **AV17-6.** Relación entre las memorias y la imaginación del futuro en el cerebro

Capítulo 18
- **AV18-1.** Vídeo de afasia
- **AV18-2.** Test de Wada

Capítulo 19
- **AV19-1.** Enseñando el lenguaje a los animales
- **AV19-2.** Conferencia de P. K. Kuhl
- **AV19-3.** Bases cerebrales para el lenguaje en el bebé
- **AV19-4.** Afasia de Broca
- **AV19-5.** Lenguaje y cerebro humano
- **AV19-6.** Lenguaje y estimulación de zonas corticales

Capítulo 20
- **AV20-1.** Sentido numérico
- **AV20-2.** Discalculia

Capítulo 21
- **AV21-1.** Vídeo de autoestimulación eléctrica intracraneal

Capítulo 22
- **AV22-1.** El cerebro masculino y el cerebro femenino

Capítulo 23
- **AV23-1.** Videoteca de la *National Sleep Foundation*
- **AV23-2.** Audioteca de la *National Sleep Foundation*

Capítulo 25
- **AV25-1.** Campo abierto
- **AV25-2.** Laberinto elevado en cruz
- **AV25-3.** Caja de transición luz/oscuridad
- **AV25-4.** Laberinto acuático de Morris
- **AV25-5.** Autoestimulación eléctrica intracraneal
- **AV25-6.** Áreas de Brodmann
- **AV25-7.** Phineas Gage

Capítulo 26
- **AV26-1.** Documental sobre niños salvajes del *National Geographic*
- **AV26-2.** Formación de primeras impresiones y señalización de la amígdala
- **AV26-3.** Imitación en seres humanos y en *Macaca mulatta*

Capítulo 27
- **AV27-1.** Lobotomía (incluye casos clínicos)
- **AV27-2.** Conectividad funcional
- **AV27-3.** Sabemos que no sabemos lo que decidimos

Ejercicios de reflexión

Capítulo 1
- **ER1-1.** ¿Podría pensar una máquina?
- **ER1-2.** Empleo de animales en la investigación neurocientífica

Capítulo 3
- **ER3-1.** Estructuras cerebrales

Capítulo 4
- **ER4-1.** Estudio de la anatomía cerebral mediante imágenes por resonancia magnética

Capítulo 5
- **ER5-1.** Identificación de las regiones anatómicas asociadas a las redes en estado de reposo

Capítulo 9
- **ER9-1.** Oposición de vecindad
- **ER9-2.** Integración sensoriomotora
- **ER9-3.** Control central de la información aferente

Capítulo 12
- **ER12-1.** ¿Vivir sin dolor?

Capítulo 14
- **ER14-1.** Reflejos y actos voluntarios
- **ER14-2.** Organización jerárquica de las estructuras implicadas en el control motor
- **ER14-3.** Información sensorial
- **ER14-4.** Homúnculo motor

Capítulo 15
- **ER15-1.** La atención
- **ER15-2.** Alerta tónica y alerta fásica
- **ER15-3.** Potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos
- **ER15-4.** Efectos sobre la atención
- **ER15-5.** Efectos tempranos y tardíos de la atención
- **ER15-6.** El control atencional
- **ER15-7.** Déficits en la atención
- **ER15-8.** Autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Capítulo 16
- **ER16-1.** Ejercicio de reflexión

Capítulo 19
- **ER19-1.** Trastornos neurológicos del lenguaje

Capítulo 20
- **ER20-1.** Poniendo a prueba el sentido numérico
- **ER20-2.** Evaluación de la discalculia

Capítulo 23
- **ER23-1.** Laboratorio de sueño: cuantificación de las fases del sueño
- **ER23-2.** Diseño de un estudio sobre consolidación de la memoria durante el sueño

Capítulo 24
- **ER24-1.** Un cerebro plástico y emocional
- **ER24-2.** El lobotomista

Capítulo 25
- **ER25-1.** Control neuroendocrino de la agresión

Capítulo 29
- **ER29-1.** Demostración de un modelo de memoria de trabajo
- **ER29-2.** Simulación de una red reverberante para memoria de trabajo espacial
- **ER29-2-1.** Oscilaciones en el estado de memoria
- **ER29-2-2.** Sintonización de las neuronas inhibidoras
- **ER29-2-3.** ¿Es posible distraer a la red?
- **ER29-2-4.** Para profundizar en el manejo del modelo
- **ER29-3.** Simulación de una red para la toma de decisiones
- **ER29-3-1.** Coherencia del estímulo y respuesta
- **ER29-3-2.** Coherencia del estímulo y tiempo de reacción
- **ER29-3-3.** Duración del estímulo y respuesta
- **ER29-3-4.** Recurrencia excitadora y decisión
- **ER29-3-5.** Reversión de la decisión

Enlaces de interés

Capítulo 1
- Historia de la neurociencia, Santiago Ramón y Cajal, textos clásicos, etcétera

Capítulo 2
- Neurotransmisión

Capítulo 4
- Técnicas de registro y análisis de anatomía y función cerebral en neurociencia cognitiva

Capítulo 5
- Técnicas para el estudio de la conectividad funcional cerebral

Capítulo 6
- Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición

Capítulo 7
- Estudios sobre reserva cognitiva (del equipo del Dr. Stern, de las monjas, prospectivos, etc.)

Capítulo 9
- Procesamiento sensorial y percepción

Capítulo 10
- Percepción visual

Capítulo 11
- Percepción auditiva

Capítulo 14
- El sistema motor

Capítulo 16
- Aprendizaje y memoria

Capítulo 17
- Falsos recuerdos, formación de las memorias, síndrome del sabio, etcétera

Capítulo 19
- El cerebro, atlas de las vías de sustancia blanca cerebral, la señal del habla y blog de debate en torno al lenguaje y al cerebro

Capítulo 20
- Estudio del procesamiento numérico y el cálculo

Capítulo 21
- Estudio del refuerzo

Capítulo 22
- Efectos hormonales sobre la conducta sexual

Capítulo 23
- Sueño y *arousal*

Capítulo 24
- Estudio de las emociones

Capítulo 29
- Modelos computacionales

Capítulo 30
- Difusión de los avances en neurociencia cognitiva

Preguntas de autoevaluación en todos los capítulos

Índice general

Prólogo IX

Prefacio XI

Contenidos del sitio web complementario XIX

SECCIÓN I: INTRODUCCIÓN A LA NEUROCIENCIA COGNITIVA

1. La mente y el cerebro: historia y principios de la neurociencia cognitiva 3
J. González Álvarez

- El problema de la relación mente-cerebro 3
- Perspectiva histórica de la neurociencia cognitiva 4
- Principios de la neurociencia cognitiva 21
- Neurociencia y psicología cognitiva: una relación no siempre fácil 22

2. Neuronas y comunicación neural 27
R. Miranda García, L. J. Santín Núñez, D. Redolar Ripoll y A. Valero Cabré

- Neurona y células gliales 27
- Redes neurales y dinámicas cerebrales 37
- Comunicación sináptica: neurotransmisión 45

3. Introducción a la organización del sistema nervioso 67
D. Redolar Ripoll

- Principios básicos de la organización del sistema nervioso 67
- Sistema nervioso periférico 72
- Médula espinal 74
- Tronco del encéfalo 76
- Diencéfalo 78
- Estructuras subcorticales 81
- Cerebelo 83
- Corteza cerebral 84
- Corteza sensorial y reorganización sensorial 90
- Corteza de asociación 94
- Lóbulos frontales y sus conexiones 95
- Sustancia blanca 102
- Conducta, adaptación y organización del sistema nervioso desde el punto de vista filogenético 103

4. Exploración de los procesos cognitivos: metodología y técnicas 111
J. A. Periáñez Morales, R. Miranda García y M. Ríos Lago

- Introducción 111
- Estudio de la anatomía cerebral 112
- Registro de la actividad eléctrica cerebral 126
- Registro de la actividad metabólica y hemodinámica del cerebro 132
- Estudio del funcionamiento cerebral a través de las lesiones 136
- Conclusiones 140

5. Actividad espontánea del cerebro: bases de la conectividad funcional 143
E. Proal, M. de la Iglesia Vayá y F. X. Castellanos

- Introducción 144
- Actividad intrínseca cerebral 144
- Conectividad cerebral 145
- Conectividad funcional mediante resonancia magnética funcional 147
- Aplicaciones del estudio de conectividad funcional en reposo en neurociencia cognitiva 153
- Establecimiento de repositorios abiertos de datos a escala global 158
- Conclusiones 160

SECCIÓN II: PLASTICIDAD Y DESARROLLO

6. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición 163
F. Jáuregui Huerta, J. García Estrada, R. Ramos Zúñiga y S. Luquín de Anda

- Plasticidad en la sinapsis 163
- Plasticidad celular 178

7. Reserva cognitiva 185
E. M. Arenaza-Urquijo y D. Bartrés-Faz

- Introducción al estudio de la reserva 186
- Estimación de la reserva 189
- Evidencias en neuroimagen 192
- Resumen y direcciones futuras 196

8. Evolución filogenética y desarrollo ontogenético de las funciones cognitivas 201
R. Pascual Urzúa

- Filogenia cerebral y surgimiento de las funciones cognitivas 201
- Ontogenia cerebral y funciones cognitivas 209

SECCIÓN III: SENSACIÓN, PERCEPCIÓN Y CONTROL DE LA ACCIÓN

9. Procesamiento sensorial y percepción 231
A. A. Caputi Cavalli y R. Budelli

- Bucle sensoriomotor y formación de imágenes 232
- De la imagen física a la primera imagen neural 237
- Operaciones de procesamiento sensorial temprano 243
- Bucle talamocortical y su papel en los mamíferos 248
- De la sensación a la percepción 251

10. Percepción visual 257
A. C. Pires, A. Vásquez Echeverría, A. Carboni Román y A. Maiche Martín

- Introducción 257
- Los primeros pasos en la visión 258
- El cerebro del ver 264
- Procesamiento talámico y cortical 270
- Percepción-acción: dos caras de la misma moneda 280
- Comenzando a ver y entender el mundo 282

11. Percepción auditiva 287
R. Budelli, A. Migliaro y D. Redolar Ripoll

- Introducción 287
- Naturaleza del sonido 288
- Oído humano 290
- Transducción 294
- Fibras aferentes 298
- Vía auditiva 299
- Percepción 302
- Procesamiento de la información musical 307

12. Percepción somatosensorial 315
N. Robles Muñoz, D. Travieso García y M. P. Aivar Rodríguez

- Características generales del sistema somatosensorial 315
- Piel, estímulos y receptores somatosensoriales 316
- Vías somatosensoriales 318
- Organización cortical somatosensorial 321
- Cualidades y psicofísica del tacto 323
- Percepción háptica 325
- Percepción del dolor y la temperatura 326
- Alteraciones del sistema somatosensorial 328

13. Percepción olfativa y gustativa 331
L. Gómez Sena y R. Budelli

- Generalidades y peculiaridades 331
- Naturaleza de las señales químicas 333
- Anatomía de los aparatos olfatorio y gustativo 335
- Procesos prerreceptoriales 336
- Transducción 337
- Vías, áreas corticales y procesamiento 340
- Percepción quimiosensorial 345

14. Control motor y cognición motora 351
M. P. Aivar Rodríguez

- Introducción al estudio del control motor 351
- Músculos 355
- Control medular del movimiento 362
- Control cortical y subcortical del movimiento 365
- Actividad coordinada del sistema motor 379

SECCIÓN IV: ATENCIÓN, APRENDIZAJE Y MEMORIA

15. Atención, procesamiento de la información sensorial y sistemas atencionales 389
A. B. Chica Martínez y P. Checa Fernández

- Definición de atención ¿es la atención un sistema unitario o está compuesta por múltiples subsistemas? 389
- Sistemas atencionales: alerta, orientación y control 390
- Atención como sistema de selección 396
- Efectos de la atención en los sistemas sensoriales 397
- Mecanismos cerebrales 399
- Trastornos atencionales 403

16. Neurobiología de los sistemas de aprendizaje y memoria 411
D. Adrover Roig, E. Muñoz Marrón, I. Sánchez-Cubillo y R. Miranda García

- Introducción al estudio del aprendizaje y la memoria 411
- Aprendizaje y memoria implícitos 414
- Aprendizaje y memoria explícitos 422
- Memoria de trabajo 433

17. Mecanismos sinápticos y moleculares del aprendizaje y la memoria 439
R. Miranda García, D. Adrover Roig, I. Sánchez-Cubillo y E. Muñoz Marrón

- Mecanismos sinápticos y bases moleculares del aprendizaje y la memoria 439
- Fases del proceso de aprendizaje y memoria 447

SECCIÓN V: ESPECIALIZACIÓN HEMISFÉRICA Y REPRESENTACIÓN SIMBÓLICA

18. Especialización hemisférica **463**
Ll. Andreu Barrachina

- Hemisferios cerebrales: ¿dos caras de una misma moneda? 463
- Asimetría hemisférica 468
- Integración de la información interhemisférica 477
- Diferencias en especialización hemisférica 479

19. Lenguaje **485**
L. Bosch, Á. Colomé, R. de Diego Balaguer y A. Rodríguez-Fornells

- Introducción 486
- Procesamiento del habla 496
- Procesamiento léxico 503
- Integración de las palabras en frases 508
- Consideraciones finales 513

20. Representación numérica **517**
J. M. Serra Grabulosa

- Desarrollo de las capacidades numéricas 517
- ¿Cómo procesa el cerebro humano la información numérica? 521
- Discalculia del desarrollo 529

SECCIÓN VI: CONDUCTAS MOTIVADAS Y REGULATORIAS

21. Sistemas de refuerzo en el cerebro **537**
D. Redolar Ripoll

- Placer y refuerzo 537
- Sustrato nervioso del refuerzo 545
- Adicción y mecanismos de aprendizaje y memoria 556
- Refuerzo y modulación de la consolidación de la memoria 561
- Dopamina, refuerzo y procesos cognitivos 564
- Sistema nervioso del refuerzo y procesos de aprendizaje y memoria 570

22. Conducta sexual, cerebro, cognición y afectividad **575**
D. Redolar Ripoll y A. Tobeña

- Desarrollo sexual 575
- Efectos hormonales sobre la conducta sexual 577
- Respuesta sexual y estrés 580
- Cerebros masculinos y femeninos: del talento a la combatividad 584
- Cuerpos masculinos y femeninos: impregnación y modulación hormonal 584
- Cerebros dispares: circuitos masculinos y femeninos 585
- Rémoras y resistencias ante los distingos sexuales 589
- Rider masculino y femenino 592
- Cerebro masculino y femenino para el estrés 592
- Belleza y amor 593
- Enamoramiento y elección de la pareja 595

23. Sueño y *arousal* **601**
J. Fernández-Mendoza y M. D. Puhl

- El sueño como conducta 602
- Neurobiología del sueño y la vigilia 604
- Neurociencia cognitiva del sueño 612
- Neurociencia cognitiva de los trastornos del sueño 624

SECCIÓN VII: EMOCIONES, COGNICIÓN SOCIAL Y CONTROL EJECUTIVO

24. Principios de la emoción y la cognición social **635**
D. Redolar Ripoll

- Introducción al estudio de las emociones 635
- Teorías de la emoción 641
- Lateralización de las emociones 646

25. El cerebro emocional **649**
D. Redolar Ripoll

- Introducción 649
- Origen del concepto de sistema límbico 650
- Hipotálamo 651
- Papel de la amígdala en las emociones 655
- Corteza y emociones 679

26. Cognición social **693**
S. Carmona Cañabate

- Sociedad y evolución cerebral 694
- ¿Qué nos hace humanos? 694
- Especificidad de la cognición social 695
- Descodificación del contenido mental de otras personas 696
- Hormonas y cognición social 708
- Conclusión 716

27. Control ejecutivo, toma de decisiones, razonamiento y resolución de problemas **719**
S. Carmona Cañabate y A. Moreno Alcázar

- Introducción al estudio de las funciones ejecutivas 719
- El lóbulo frontal 722
- Toma de decisiones 735
- Razonamiento y resolución de problemas 741

Introducción a la neurociencia cognitiva

SECCIÓN I

1. La mente y el cerebro: historia y principios de la neurociencia cognitiva
2. Neuronas y comunicación neural
3. Introducción a la organización del sistema nervioso
4. Exploración de los procesos cognitivos: metodologia y técnicas
5. Actividad espontánea del cerebro: bases de la conectividad funcional

La mente y el cerebro: historia y principios de la neurociencia cognitiva

1

J. González Álvarez

Resumen conceptual

- ✓ La relación entre la mente y el órgano que la produce es uno de los desafíos más grandiosos del conocimiento humano. La pregunta nuclear sería: ¿cómo es posible que acontecimientos meramente físicos –disparos neuronales, reacciones químicas, etc.– en un sistema material como el cerebro, constituido por átomos ordinarios, causen experiencias subjetivas? ¿Cómo de un conjunto de células emerge un estado mental o, incluso, un «yo» unificado? Para la ciencia, un planteamiento de este calado filosófico debe parcializarse en cuestiones más específicas abordables de forma objetiva y experimental. La fértil convergencia de la *psicología cognitiva*, que estudia las funciones mentales superiores, y la *neurociencia*, que estudia el sistema nervioso que las hace posible, ayuda a encontrar las primeras respuestas desde una aproximación multidisciplinar. El nuevo enfoque de la *neurociencia cognitiva* va más allá de la mera suma de ambos campos y, gracias sobre todo a los avances revolucionarios de las técnicas de neuroimagen y otras, está dando pasos de gigante en la comprensión de las funciones mentales y su conexión con el sistema cerebral que las causa.
- ✓ En este capítulo se pasa revista a los principales hitos que, a lo largo de la historia, han señalado el camino en la búsqueda constante de esas respuestas. Se revisará la concepción que se tenía del cerebro y de sus funciones durante la Edad Antigua y la Edad Media, así como los avances anatómicos y fisiológicos que ocurrieron en el Renacimiento y en siglos posteriores. Se abordarán el descubrimiento de la «electricidad animal» durante la Edad Moderna y los debates del siglo XIX sobre la corteza cerebral y sus funciones. Ya en el siglo XX, se tratará con más detenimiento la figura de Ramón y Cajal y su gigantesca contribución a la comprensión del sistema nervioso y de su unidad fundamental, la neurona, que dio paso a la identificación de los primeros circuitos neuronales.
- ✓ Los últimos apartados del capítulo se reservan para tratar los principios de la *neurociencia cognitiva*, asentados en la mutua dependencia entre la psicología cognitiva y las ciencias del cerebro: de qué manera ambas disciplinas se integran y se necesitan de manera complementaria y no excluyente; cómo el estudio del cerebro arroja luz sobre la naturaleza de las funciones mentales, y cómo la psicología cognitiva, a su vez, guía y ayuda a entender los hallazgos de la neurociencia.

Objetivos de aprendizaje

- Definir el problema principal en la relación mente-cerebro.
- Conocer la evolución histórica del estudio del cerebro y el sistema nervioso.
- Entender la importancia de los estudios que ejercieron mayor impacto en el conocimiento neurocientífico de cada época.
- Describir los principales niveles de análisis de la neurociencia cognitiva.
- Comprender cómo la psicología cognitiva y la neurociencia se necesitan mutuamente.
- Analizar el papel de los últimos avances en el progreso de la neurociencia cognitiva.

EL PROBLEMA DE LA RELACIÓN MENTE-CEREBRO

Se estará de acuerdo en que una piedra que rueda por el monte, ladera abajo, no tiene ni pizca de psiquismo: se mueve, pero carece de comportamiento, en el sentido estricto y psicológico del término. Es un objeto, un conjunto de moléculas que sigue de forma ciega la acción de la gravedad, y no se adivina «intención» en su movimiento, ni el menor rastro de una subjetividad que sienta, que quiera algo o (mucho menos) que piense. Tampoco en un muelle, aunque el movimiento sea propio y provenga de su interior. No se concederá intención a

un girasol cuando sigue al sol; no parece que «desee» ir tras él, sólo es un impersonal automatismo fotoquímico, similar a una reacción química en el tubo de ensayo. Y ¿qué pasa con una cucaracha?, ¿le reconocemos «intención» de huir del fuego o de nuestra sombra?, ¿«desea» escapar esta campeona de la velocidad –unos 350 km/hora en nuestra escala–?, ¿se atisba un deseo en esa urgente y apresurada conducta de huida? Algún «psiquismo» –entre comillas– debe poseer que no tiene la piedra o el girasol.

¿Siente dolor un pez? Los investigadores no acaban de ponerse de acuerdo, al menos en la forma en que lo sentimos usted y yo –aunque, bien dicho, su dolor sólo lo supongo. Desde luego, un perro sí experimenta dolor; a juzgar por sus aullidos habrá de concluirse que, si no siente daño, lo simula magistralmente: ¡habría que darle un Oscar a la mejor interpretación del mundo! En el siglo XVII, Descartes estaba convencido de que los animales eran simples autómatas hechos de carne y hueso. Un cruel contemporáneo suyo, el Padre Malebranche, fue más allá y sostuvo que «los animales comen sin placer, lloran sin dolor, crecen sin saberlo, nada desean, nada temen, nada conocen». Perpetró imposible toda clase de salvajadas a perros y gatos ya que, «al carecer de alma», no podían sentir emociones reales y sus muestras de sufrimiento únicamente eran movimientos mecánicos y vacíos, pura apariencia. Hoy nadie defendería esta descabellada hipótesis y, afortunadamente, es obligatorio el uso de anestesia en los protocolos de experimentación animal.

Tal como se verá en el capítulo 29, un chimpancé se autorreconoce frente a un espejo, algo que el perro no hace, pero vive anclado en el «aquí y ahora». Los chimpancés tienen expresiones culturales y son capaces de utilizar herramientas (p. ej., palitos para capturar termitas); sin embargo, dan escasas muestras de elaborar planes para más allá de unos minutos: nunca se los ha sorprendido preparando y juntando palitos para uso futuro. Tampoco está claro si pueden inferir mentes en los demás: no hay evidencia de que los individuos expertos enseñen intencionadamente a otros inexpertos, o traten de modo distinto a los ignorantes que a los expertos. Tampoco hay evidencia de que sepan que los seres humanos «ven» con los ojos: los experimentos de Povinelli muestran a chimpancés pidiendo comida tanto a seres humanos «invidentes» (con los ojos tapados) como a videntes. Esta dificultad en inferir estados mentales en los demás es llamativa si se compara al chimpancé con el *Homo sapiens*: el ser humano tiene una asombrosa facilidad –y predisposición– para otorgar psiquismo incluso a objetos que carecen de él. Basta observar en una pantalla a un círculo moverse detrás de un cuadrado, para que inmediatamente lo percibamos en términos mentalistas: el círculo «persigue» con «insistencia» al cuadrado, como si tuviera «intención» de alcanzarlo. Y sabemos que no hay psiquismo por ningún lado, sólo 15 líneas de código en VisualBasic. Quizá sea el mismo mecanismo que lleva a los hombres a creer en los dioses de las montañas o en el Espíritu Santo.

Pero, es necesario detenerse un momento. Nos hemos perdido algo en este recorrido de la piedra al *Homo sapiens*. El pedrusco estaba hecho de ciegas moléculas «físicas», no cabía esperar nada extraordinario. ¿Acaso las moléculas de la cucaracha, o las mías, son distintas y menos ciegas?, ¿llevan incorporado algún misterioso componente del que emanan la conducta, las sensaciones, la conciencia? Pues no, la ciencia dice que están hechas de átomos corrientes y molientes, los mismos que existen en el resto del universo, es decir, los de la tabla periódica. Así que el desafío es grandioso porque, en palabras del filósofo californiano John Searle (2000, p. 37-38): «Toda nuestra vida mental está causada por la conducta de neuronas, y todo lo que éstas hacen es incrementar o decrementar sus tasas de disparos. [...] El problema es éste: ¿cómo es posible que disparos neuronales físicos, objetivos, cuantitativamente describibles, causen experiencias cualitativas, privadas, subjetivas?» En realidad, esta pregunta esencial, en distintas variantes, es la que se ha formulado la humanidad desde el principio de los tiempos y ocupa el núcleo del dilema mente-cuerpo o, más concretamente, mente-cerebro. Dicho de forma breve: ¿cómo el cerebro crea una mente, o incluso una simple sensación?, ¿cómo se pasa de la electroquímica al sentimiento?

> **Problema mente-cerebro:** el filósofo John Searle lo plantea así: «¿Cómo es posible que disparos neuronales físicos, objetivos, cuantitativamente describibles, causen experiencias cualitativas, privadas y subjetivas?»

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA NEUROCIENCIA COGNITIVA

El primer documento escrito en el que aparece nombrado el órgano del cerebro fue el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, así llamado en honor a su descubridor. Corresponde a un papiro egipcio de aproximadamente el año 1700 antes de la era cristiana, el que, a su vez, probablemente se basaba en un texto del 3000 a.C. (Fig. 1-1). Parece que los antiguos egipcios no concedían ninguna importancia al cerebro, ya que al preparar las momias lo extraían por la nariz y lo desechaban, mientras que conservaban con mimo otros órganos internos que debían acompañar a su dueño en la otra vida (v. Material web. Animaciones y videos. Historia del cerebro: *Historia del cerebro: del antiguo Egipto a Galeno*).

El cerebro en la Edad Antigua y la Edad Media

En la actualidad es obvio que la mente reside en el cerebro, pero esto no fue siempre así. En la Grecia Antigua, Aristóteles (384-322 a.C.) (Fig. 1-2) creía que un órgano tan inmóvil, grasiento y escaso de sangre –en cadáveres– era prácticamente inútil. Lo consideraba una flema sobrante que a veces se filtraba hacia las fosas nasales en forma de moco, y que sólo servía para refrigerar la sangre, una especie de radiador natural. Juzgaba más lógico atribuir al corazón el origen de la función mental: ocupa un lugar central en el cuerpo, se mueve, está caliente, contiene sangre, y si se detiene cesa la vida y toda actividad anímica. Esta concepción cardiocéntrica contó con algunos partidarios hasta bien entrado el siglo XVII y quedan reminiscencias de ella en la etimología de palabras como «cordura», «recordar», «recuerdo», etc., cuya raíz latina es *cor* (corazón).

Sin embargo, no todos los autores clásicos compartían esta explicación cardiocéntrica. De forma paralela, una nueva

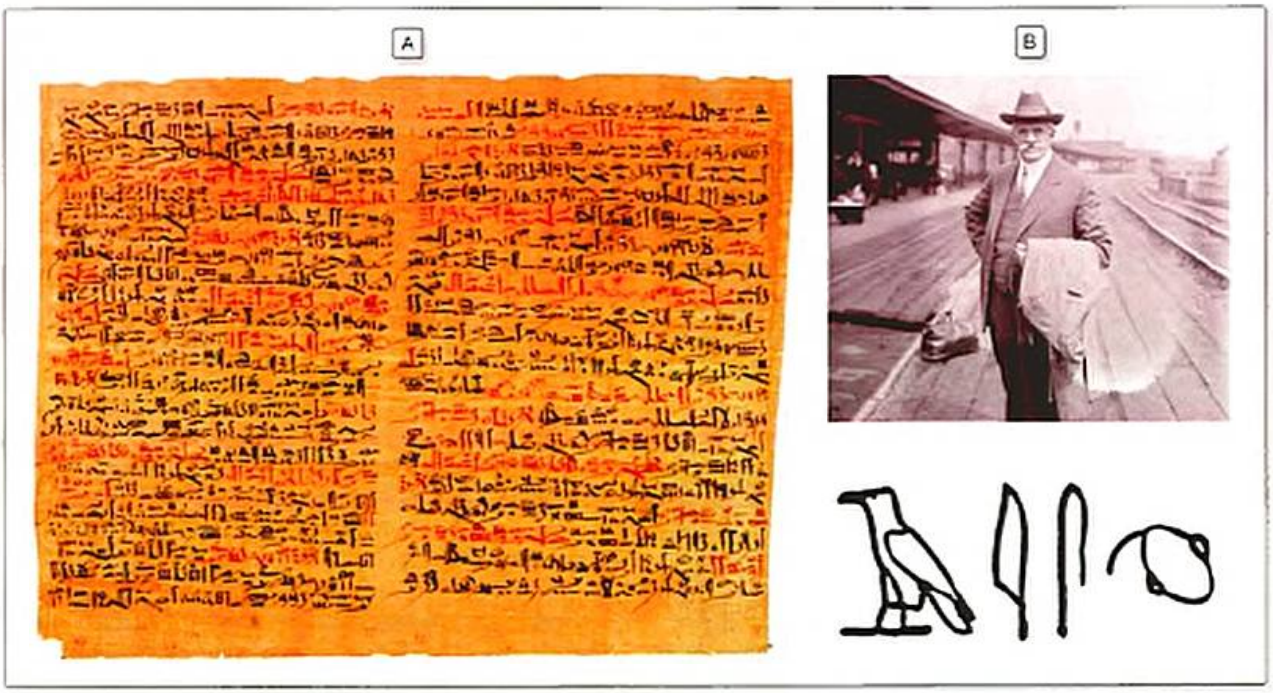


Figura 1-1. Fragmento del Papiro Quirúrgico de Edwin Smith (A), así llamado en honor a su descubridor, James Henry Breasted (B) (1865-1935), egiptólogo a quien los herederos de Smith autorizaron para que estudiara el contenido del papiro. Este documento egipcio, de aproximadamente el año 1700 a.C., constituye el primer escrito en el que se menciona al cerebro, representado por los caracteres mostrados en la parte inferior derecha de la imagen. El documento se conserva actualmente en la *Rare Book Room* de la *New York Academy of Medicine*.

corriente de pensamiento había surgido décadas antes a partir de las observaciones de Hipócrates (aproximadamente, 460-377 a.C.), el padre de la medicina (Fig. 1-3). Son conocidas sus palabras sobre el protagonismo del cerebro: «Los hombres deberían saber que del cerebro y nada más que del cerebro vienen las alegrías, el placer, la risa, el ocio, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones». En su *Corpus hippocraticum* aparecen múltiples referencias a perturbaciones del movimiento causadas por una lesión cerebral, y el autor vinculó certeramente las heridas en un lado de la cabeza con convulsiones y parálisis en la mitad opuesta del cuerpo.

Varios siglos después, Galeno (aproximadamente, 130-200 d.C.) se convierte en una referencia clave durante largo tiempo. De origen griego, nacido en Pérgamo bajo el Imperio Romano, se trasladó a Roma y llegó a ser médico de la corte con cuatro emperadores sucesivos, enfrentándose a sectas y charlatanes de todos los pelajes. No pudo diseccionar cadáveres humanos porque lo prohibía la ley romana, pero sí lo hizo en numerosas especies vertebradas, como gatos, perros, camellos, leones, lobos, osos, comadrejas, pájaros, peces, etc. No pudo hacerlo en invertebrados, al carecer de cristales de aumento. Para estudiar al cerebro prefería los bueyes porque, siendo un animal de gran tamaño, podía disponer con facilidad de sesos enteros ya deshuesados en el mercado. Hay una descripción muy ci-

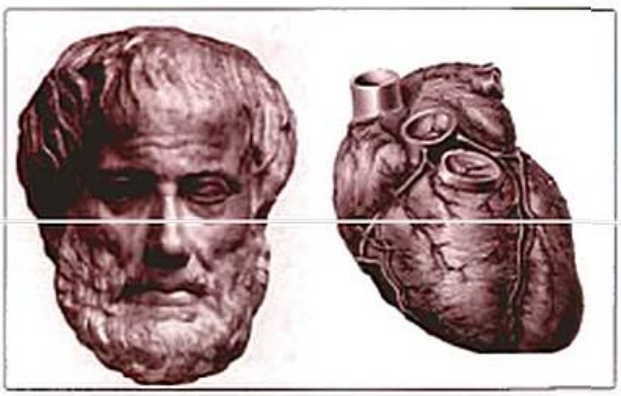


Figura 1-2. El filósofo griego Aristóteles (384-322 a.C.) estaba convencido de que la mente residía en el corazón.

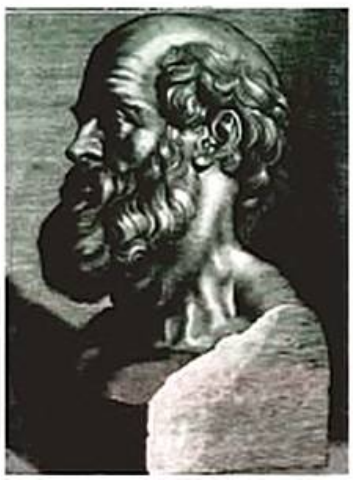


Figura 1-3. Hipócrates (aproximadamente, 460-377 a.C.), uno de los primeros autores que vio al cerebro como el origen de la función mental.

tada en la que Galeno enseña a sus estudiantes cómo llevar a cabo, paso a paso, la disección del cerebro de un buey de forma sistemática. Galeno prestó mucha atención a los nervios y presumía de que, por simple palpación, podía distinguir los sensitivos, más suaves, de los motores, muy robustos porque transmiten el movimiento a los músculos. Hizo suya una tradición que se remontaba a los antiguos médicos alejandrinos, según la cual los nervios eran huecos, una especie de tubos por donde viajaban los «espíritus animales» del cerebro para mover las partes del cuerpo. Esta explicación duraría toda la Edad Media, y la influencia de Galeno se extendió en Europa durante más de 1.000 años a través de sus abundantes escritos.

> El periodo oscuro que supuso la Edad Media no añadió ningún avance sustancial a las observaciones de la época clásica; se abandonó la experimentación y la ciencia se limitó a repetir las enseñanzas de los clásicos.

Junto a la creencia en los nervios huecos, la explicación medieval del cerebro consistiría, fundamentalmente, en la denominada teoría ventricular (Fig. 1-4). Los padres de la Iglesia establecieron que los «espíritus animales» y, por lo tanto, las funciones psíquicas, se creaban en los ventrículos o cavidades cerebrales: para la mentalidad cristiana, el tejido cerebral era demasiado térreo, demasiado «sucio» para actuar de intermediario entre el alma y el cuerpo. Una diferencia importante con el período clásico es que en la Edad Media se tendía a localizar las principales facultades mentales en ventrículos específicos. Así, Nemesius, médico y obispo de Emesa, en Siria, bastante influyente en su tiempo, resumió en el siglo IV lo esencial de la teoría ventricular: «Los sentidos tienen sus fuentes y raíces en los ventrículos frontales del cerebro, los de la facultad del intelecto están en la parte media del cerebro, y los de la facultad de la memoria están en la parte trasera del cerebro». Todos los sentidos –vista, oído, tacto, etc.– confluirían con sus nervios en un sentido común, o *sensu comune*, ubicado en un ventrículo frontal, donde también se alojaría el alma en el caso de los seres humanos. Por supuesto, nada de esto se corresponde con lo que hoy se sabe; de hecho, no existe un ventrículo frontal delantero.

El cerebro en el Renacimiento y la Edad Moderna

Con la llegada del Renacimiento europeo y el inicio de la Edad Moderna se volvió a la observación de la naturaleza y a la tabla de disecciones (Fig. 1-5). De la repetición de los antiguos dogmas, basados en las traducciones árabe-latinas de los textos clásicos, se pasó a la búsqueda de conocimiento nuevo, lo que supuso un verdadero «renacer», un volver a nacer de las ciencias y el pensamiento humanista. En este contexto, Leonardo da Vinci (1452-1519) aplicó su extraordinario talento a la neuroanatomía y quiso conocer la forma de los ventrículos cerebrales a través de un ingenioso método. Inyectó cera líquida caliente en el interior de estas cavidades y, al enfriarse la cera, obtuvo por primera vez un modelo tridimensional de todo el sistema ventricular del cerebro (Fig. 1-6). El buen Leonardo se llevó un chasco al comprobar que el modelo obtenido no encajaba con la doctrina medieval, pues no aparecía un gran ventrículo frontal que sirviera de alojamiento para el *sensu comune* y el alma. Sin pretender renunciar a la teoría ventricular, Leonardo adoptó una solución de compromiso y recolocó el *sensu comune* en el ventrículo del medio. Lamentablemente, al no publicar sus maravillosos dibujos, estos descubrimientos tuvieron poco impacto en la anatomía de la época.

La monumental obra del italiano Andreas Vesalius o Vesalio (1514-1564), *De humani corporis fabrica*, traducida como *De la estructura del cuerpo humano*, o también *De los trabajos del cuerpo humano*, publicada en 1543, constituye un hito en

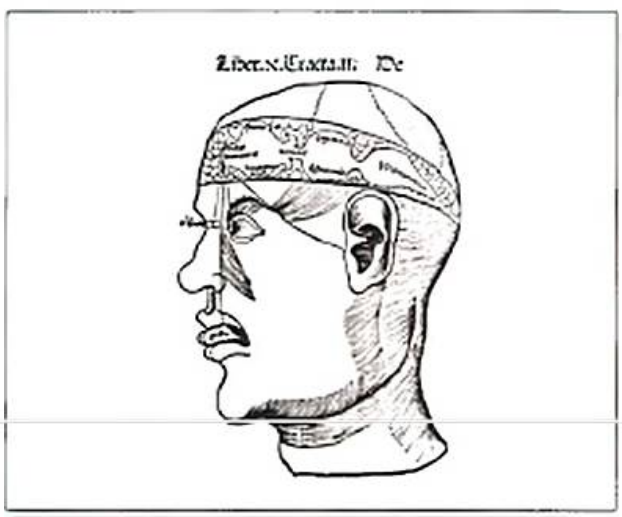


Figura 1-4. Teoría ventricular en la Edad Media. Ilustración del siglo XV de Gregor Reisch, que muestra la concepción medieval de las funciones mentales y su ubicación en los ventrículos o cavidades cerebrales. *Pertenecíente a Gregor Reisch*, 1512. *Margarita philosophica nova cui insunt sequentia.*

Figura 1-5. Anatomía de Mondino. Publicada en 1316 por el profesor Mondino de Bolonia, fue el manual de referencia en Europa durante sucesivas ediciones.

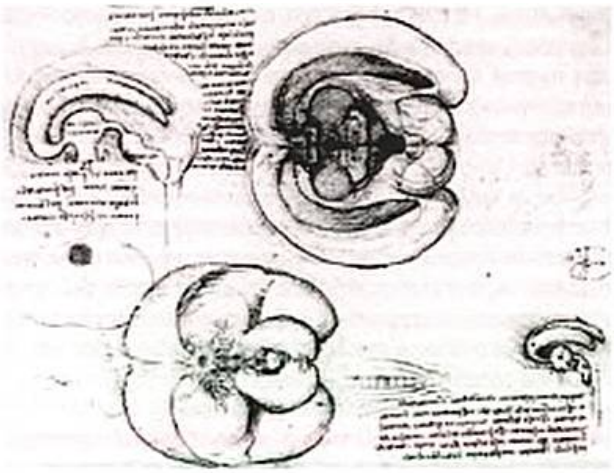


Figura 1-6. Dibujos de Leonardo da Vinci (1452-1519) que muestran el cerebro después de inyectar cera caliente con el fin de obtener un molde tridimensional de sus ventrículos.

la historia de la anatomía humana y quizás uno de los libros médicos más relevantes jamás escritos (Fig. 1-7). Reúne el resultado de cientos de disecciones humanas y, en ellas, Vesalio fue comprobando que la ciencia anatómica de su admirado Galeno distaba mucho de ser perfecta. Registró hasta 200 errores, afirmaciones que no encajaban con lo que él observaba, y le sorprendió tanto aparente descuido en el maestro clásico, venerado generación tras generación. Así se relata este hecho en *Breve historia del cerebro* (González, 2010; p. 29): «En una de las ocasiones en que es invitado a la Universidad de Bolonia, Vesalio ensambla un esqueleto humano como regalo para sus anfitriones. Junto a él coloca el esqueleto de un mono, con el fin de apreciar las diferencias y, de pronto, confirma algo que sospechaba tiempo atrás. ¿Cómo no se le había ocurrido antes? ¡Galeno jamás había diseccionado un ser humano! Sus descripciones se ajustaban en realidad a la anatomía de un simio y otros animales. Fue toda una revelación que, en cierto modo, exculpaba al médico griego, pero ahora ¡quedaba todo por redescubrir! Así que éste fue un poderoso acicate para la gigantesca aportación de Vesalio, quien comprendió las limitaciones que habían rodeado a Galeno –el Imperio Romano prohibía las disecciones humanas– y jamás humilló en público, o ante sus estudiantes, la memoria del insigne precursor». En sus 663 páginas, *De humani corporis fabrica* recopila detalladísimas ilustraciones de admirable factura gracias a la destreza de un discípulo de Tiziano. Consta de siete libros agrupados como capítulos; el libro IV se dedica al sistema nervioso y el libro VII describe el cerebro (Fig. 1-8). La obra de Vesalio tendría continuidad en el siglo siguiente en la extraordinaria contribución del médico de Oxford, Thomas Willis (1621-1675) al conocimiento detallado de la anatomía del cerebro (v. Material web. Animaciones y vídeos. Historia del cerebro. *Historia del cerebro: de Vesalio al siglo XX*).

Son tiempos de grandes cambios en los que se cuestionan creencias sacralizadas durante siglos. El mismo año en que aparece el mencionado texto de Vesalio, Copérnico publica su *De revolutionibus orbium cœlestium*, en el cual la tierra deja de ser el centro del universo; en cierto sentido, puede decirse que

Figura 1-7. Portada de la monumental obra *De humani corporis fabrica* (1543) de Andreas Vesalio (1514-1564). Se trata de una disección pública en la Universidad de Padua, dirigida por Vesalio, reconocible en el centro. En contra de la costumbre general, es el propio maestro quien practica la disección directamente con sus manos. El asistente se ve relegado a mero afilador de cuchillos, sentado bajo la mesa. Los cuerpos, habitualmente varones, se conseguían de las ejecuciones, a veces espaciadas a conveniencia de los médicos. Esta vez es una mujer, hecho infrecuente –son pocas las ajusticiadas–, por lo que la expectación es extraordinaria.

el tratado de Vesalio constituye un giro copernicano de la anatomía humana: las enseñanzas del pasado dejan de ser la última palabra, la anatomía galénica no es perfecta y ya no es el centro del conocimiento sobre el cuerpo humano. El telescopio de Galileo muestra manchas en un astro, el Sol, que se suponía perfecto; los elementos celestes ya no son fijos e inmutables, sino que presentan irregularidades y siguen las mismas leyes que los cuerpos terrestres; la presencia de satélites orbitando Júpiter contradice la doctrina oficial de que todo el orbe celeste gira en torno a la Tierra, y refuerza la nueva teoría copernicana. El descubrimiento de la circulación de la sangre por William Harvey desafía también el modelo clásico de los cuatro humores. Es decir, se asiste a una transformación imparable en todos los frentes, a favor del nuevo viento de la historia.

En este contexto, los últimos coletazos de los espíritus animales se producen en el siglo XVII, y Descartes (1596-1650) (Fig. 1-9) sería uno de los últimos en defender su existencia.

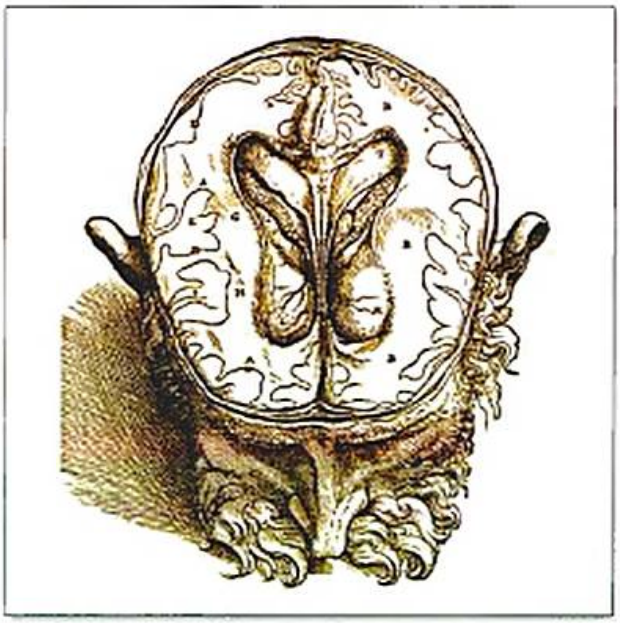


Figura 1-8. Grabado del cerebro en *De humani corporis fabrica* (1543) de Andreas Vesalio, que muestra sus cavidades o ventrículos.

pero ahora con un aire nuevo, moderno, propio de la Edad Moderna. No realiza experimentos ni disecciones, es fundamentalmente un pensador y sus reflexiones apuntan a aspectos centrales del dilema mente-cuerpo. Pretende explicar el funcionamiento de los espíritus animales de acuerdo con el conocimiento tecnológico de la época y esto supone, en realidad, un gran paso hacia su abandono definitivo.

Cada época intenta comprender el mundo natural tomando como modelo el conocimiento y el desarrollo tecnológico alcanzado en ese momento. Hoy, después del vapor y la electricidad, el paradigma de referencia es el electrónico, y los ordenadores constituyen la mayor conquista técnica. Conceptos procedentes de la informática, como acceso directo, *feedback*, procesamiento de la información, memoria a corto y largo plazo, etc., se aplican con naturalidad a la psicología cognitiva y ayudan a describir aspectos concretos de la actividad mental. En el siglo XVII, el paradigma era el mecánico: muelles para los relojes, y el agua o el viento como las fuerzas que impulsaban la tecnología punta de la época. Consecuentemente, Descartes se basó en los modelos mecánicos para explicar la conducta y el funcionamiento mental. Le fascinaban los autómatas o figuras móviles, muy comunes en las fuentes de los jardines reales, y que, merced a los principios hidráulicos, cambiaban de posición por la fuerza del agua, ejecutaban movimientos de cierta complejidad, e incluso cantaban; o los muñecos mecánicos de las tiendas de las ciudades y los complicados mecanismos de relojería que los movían. Descartes consideró que los animales eran también autómatas, una especie de mecanismos de relojería naturales, cuya única diferencia era que estaban hechos de otros materiales –órganos y partes del cuerpo– y, eso sí, con maquinarias más complicadas. Así lo expresaba en su *Discurso del método*, de 1637:

> «[...] lo cual no parecerá de ninguna manera extraño a los que, sabiendo cuántos autómatas o máquinas semovientes puede construir la industria humana, sin emplear sino poquísimas piezas, en comparación de la gran muchedumbre de huesos, músculos, nervios, arterias, venas y demás partes que hay en el cuerpo de un animal, consideren este cuerpo como una máquina que, por ser hecha de manos de Dios, está incomparablemente mejor ordenada y posee movimientos más admirables que ninguna otra de las que puedan inventar los hombres.»

Las personas también son maquinarias, pero con una diferencia esencial: tienen alma. Descartes creía que los espíritus animales se formaban en la glándula pineal (Fig. 1-10), que situó erróneamente en el interior de un ventrículo. Según el filósofo francés, esta glándula, que ya era conocida desde la Antigüedad y recibía ese nombre por su parecido a un piñón, pendía libremente en la cavidad del ventrículo y estaba tapizada toda ella de finísimos conductos que filtraban la sangre y destilaban los espíritus animales:

Figura 1-9. René Descartes (1596-1650). El filósofo francés planteó cuestiones fundamentales acerca de la relación mente-cuerpo. Retrato realizado por Frans Hals. Museo del Louvre.

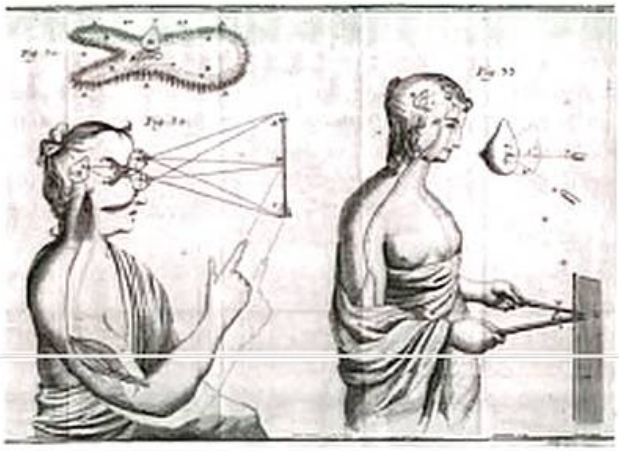


Figura 1-10. Descartes atribuía a la glándula pineal un papel fundamental en la conducta humana y consideraba que era el lugar donde la mente se unía con el cuerpo. Ilustración de su obra *De homine*, publicada por primera vez, en latín, en 1662 (12 años después de su muerte) y en 1664, en francés.

«Y, por último, lo que hay de más notable en todo esto, es la generación de los espíritus animales, que son como un sutilísimo viento, o más bien como una purísima y vivísima llama, la cual asciende de continuo muy abundante desde el corazón al cerebro y se corre luego por los nervios a los músculos y pone en movimiento todos los miembros.»

Los espíritus animales que la glándula pineal genera a partir de la sangre se van acumulando en la cavidad del ventrículo, que sirve de reservorio. Después, la forma de actuar de estos espíritus responde simplemente a las leyes de la hidráulica:

«Similarmente, puedes haber observado en las grutas y fuentes en los jardines de nuestros reyes que la fuerza que hace el salto de agua desde su origen es capaz por sí misma de mover diversas máquinas o incluso hacerles tocar ciertos instrumentos o pronunciar ciertas palabras según las varias disposiciones de los tubos por los que el agua es conducida.

«Y, verdaderamente, uno podría comparar muy bien los nervios de la máquina que estoy describiendo [el cuerpo] a los tubos de los mecanismos de estas fuentes; sus músculos y tendones, a los diversos otros dispositivos y muelles que sirven para mover estos mecanismos; sus espíritus animales, al agua que conducen. El corazón es la fuente y las cavidades del cerebro, el acueducto principal.»

Desde esta concepción, el sueño sobreviene cuando el cerebro se queda vacío de espíritus animales. Además, Descartes distingue la conducta voluntaria, que pertenece al alma, de la involuntaria o automática, propia de la maquinaria corporal:

«Si alguien dispara rápidamente su mano contra nuestros ojos, como para pegarnos, aunque sepamos que es nuestro amigo, que sólo hace eso en broma y que se guardará muy bien de causarnos mal alguno, nos es sin embargo muy difícil no cerrarlos; lo que demuestra que no se cierran por intervención de nuestra alma, puesto que ello ocurre contra nuestra voluntad, sino que se cierran porque la máquina de nuestro cuerpo está constituida de tal modo que el movimiento de esa mano hacia nuestros ojos provoca otro movimiento en nuestro cerebro, que conduce los espíritus animales a los músculos que hacen bajar los párpados.»

En este sentido, Descartes se considera que fue el primero que hizo una descripción detallada del reflejo nervioso, aunque sin designarlo con ese término (Fig. 1-11).

Figura 1-11. El reflejo nervioso, según Descartes. Ilustración de *De homine*, 1664.

Dualismo cartesiano[1]

Descartes es muy citado desde la neurociencia y la filosofía de la mente como paradigma de la concepción dualista del ser humano. Desde su punto de vista, el mundo se compone de dos clases de sustancias radicalmente distintas: la materia y el espíritu. La mente (alma) sería algo con existencia propia, una entidad separable del cuerpo. El cuerpo sin la mente es sólo una máquina, un autómata muy perfecto pero vacío, al igual que el de los animales. Descartes entiende que la mente y el cuerpo son entidades distintas pero que deben estar íntimamente unidas, y es precisamente en la glándula pineal donde –en su opinión– tiene lugar la profunda unión entre ambos. Hoy, sin embargo, se sostiene un *monismo* básico: no hay, por así decirlo, dos clases de átomos o elementos, unos «físicos» y otros dotados de «mente». Tal como se expondrá en el capítulo 29, la ciencia enseña que la mente es una función del cerebro, y el cerebro es un órgano –eso sí, complejísimo– constituido por los mismos elementos básicos que el resto de los órganos y objetos del universo. Por lo que se sabe, dejando aparte las creencias religiosas, la mente no es una entidad flotante separable del cuerpo. Cuando el cerebro muere y se descompone, desaparece todo vestigio de conducta y actividad mental de esa persona o animal; eso es lo que enseña una y otra vez la experiencia de la vida, generación tras generación, sin excepciones. Si el cerebro se deteriora por una enfermedad neurodegenerativa, también se asiste, desgraciadamente, a la paulatina disolución de la personalidad y de la función mental del enfermo. La mayor parte de la comunidad científica está de acuerdo en que la mente es el producto del cerebro. Es decir, no acepta la dualidad cartesiana de cuerpo y mente como entes disgregables con existencias propias. En esta dirección, es ilustrativo el título que el neurocientífico Antonio Damasio, Premio Príncipe de Asturias de 2005, escogió para uno de sus libros más célebres: *El error de Descartes*. Sin embargo, en honor a la verdad, hay que decir que el rechazo al dualismo no es unánime. Algunas figuras prominentes, como el filósofo Karl Popper o el neurofisiólogo y premio Nobel John Eccles, han defendido el dualismo durante toda su vida; pero esto es la excepción (v. Material web. Animaciones y vídeos. Historia del cerebro. *Breve historia del alma [cerebro]*).

En cierto modo, la historia del cerebro es una historia paralela a la idea de la vida. Hace 200 años parecía inconcebible que la materia viva fuera de la misma clase que la inerte; se

[1] La palabra «cartesiano» proviene de «Cartesius», o «Cartesio», nombre latinizado de Descartes.

creía en la existencia del *élan* o una «fuerza vital» que confería a los seres vivos una naturaleza distinta. Ahora se sabe que los seres vivos se constituyen de ácido desoxirribonucleico (ADN) y aminoácidos formados por átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, azufre, etc., exactamente los mismos elementos químicos que el oxígeno (elemento número 8), el nitrógeno (número 7), etc., del aire o la tierra. El hidrógeno de la sangre humana es el mismo (o sea, un protón orbitado por un electrón) que el hidrógeno del gas de una nebulosa a millones de años luz. La diferencia es simplemente de organización: la materia viva tiene los mismos ingredientes que la inerte, pero organizados y combinados de un modo mucho más complejo.

Fin de los «espíritus animales»

Durante el siglo XVII, el largo reinado de los «espíritus animales» comenzó a tambalearse, y en unas décadas cayó definitivamente. Al intentar explicarlos desde las leyes físicas de la hidrodinámica, se los vio con una mirada cada vez más naturalista, y esto fue su sentencia de muerte porque, sencillamente, las observaciones no coincidían con lo que cabía esperar. Por ejemplo, si los espíritus animales circulaban dentro de los nervios huecos, éstos no se mostraban huecos por ninguna parte. Leeuwenhoek, el gran pionero microscopista, por más que lo intentara no conseguía apreciar el orificio del nervio óptico de una vaca, pese a que Galeno había asegurado que era perceptible incluso a simple vista. Si se ligaba un nervio con fuerza, no se hinchaba por la presión de los espíritus; y así un largo etcétera. El biólogo holandés Jan Swammerdam (1637-1680) (Fig. 1-12) llevó a cabo lo que algunos consideran uno de los experimentos más importantes del siglo XVII. Demostró de manera incontrovertible que, cuando los músculos se contraen, éstos no aumentan de volumen por la llegada de los espíritus animales a la masa muscular, siendo éste un aspecto clave en la hipótesis espiritual. No debe olvidarse que, según Descartes, los espíritus animales tenían una realidad material. Para los detalles del experimento véase el recuadro 1-1.

Por otra parte, Swammerdam tuvo una idea genial que marcaría el futuro de la investigación neurocientífica. Escogió a la rana como animal de experimentación porque, además de abundante, le pareció apropiada para este tipo de estudios, ya que «los nervios son muy visibles en estos animales y pueden ser localizados y puestos fácilmente al descubierto». Empleaba los músculos de las ancas junto con su largo nervio ciático, y con esta decisión el holandés proporcionó a la ciencia una herramienta biológica de primer orden. Es el tipo de experimentos que, en opinión del profesor Matthew Cobb, además de demostrar un hecho particular, abre nuevos caminos metodológicos. Concretamente, muestra el poder del método reduccionista en la ciencia, puesto que, como afirma Cobb (2002, p. 298), «Swammerdam redujo literalmente la rana a sus partes componentes, en este caso un nervio y un músculo, y sugirió que algo podía ser aprendido sobre la conducta y organización de la rana completa –de hecho, de todos los animales– sobre la base de este ejemplo». Su concepción se acerca a la visión contemporánea de la conducta de los organismos como una suma de respuestas a los estímulos que recibe.

Figura 1-12. El naturalista holandés Jan Swammerdam (1637-1680) puso a prueba experimentalmente la milenaria hipótesis de los espíritus animales.

Recuadro 1-1. Experimento de Jan Swammerdam (1637-1680)

Éste es un experimento que demuestra que, al contraerse los músculos, éstos no aumentan de volumen por la presencia de los espíritus animales. Dentro de una siringe o jeringa de cristal **(a)** introdujo un músculo de rana cuyo nervio salía al exterior **(c)** a través de un pequeño orificio **(b)**. Selló el orificio con cola de pez y en el extremo superior de la jeringa, que se prolongaba en un tubo abierto, colocó una gota de agua como testigo de cualquier cambio de volumen en el interior. Si en el momento de la contracción el músculo aumentara de volumen, éste desplazaría el aire, y la gota de agua ascendería dentro del tubo. Cuando Swammerdam pellizcó el nervio y se contrajo el músculo, nada de esto sucedió y la gota permaneció en su posición, señal inequívoca de que el músculo no se había agrandado como consecuencia de los espíritus animales supuestamente transmitidos por el nervio.

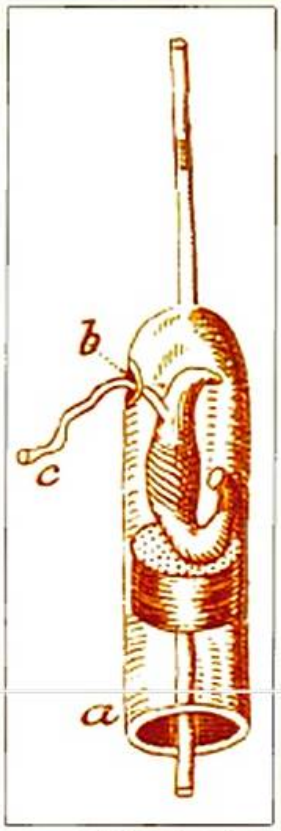


Figura 1-13. Experimento de Jan Swammerdam.

Electricidad animal

Si los músculos del cuerpo no se contraen por la acción de unos misteriosos espíritus animales, como había demostrado Swammerdam, ¿cuál es la causa de su movimiento, que tan dócilmente sigue la voluntad del cerebro? El holandés comprendió que la ciencia de su época no podía resolver este dilema y confesó impotente que la respuesta «se entierra en la impenetrable oscuridad». Habría que esperar casi un siglo hasta los decisivos experimentos de Galvani.

En el siglo XVIII se puso de moda la electricidad estática generada por grandes máquinas de fricción. Inicialmente, la máquina más común era una gran bola de azufre que se hacía girar en torno a un eje, mientras se colocaba una mano sobre ella; después se sustituyó por ruedas de vidrio y otros materiales más efectivos. El caso es que la persona quedaba tan cargada de electricidad, que causaba un tremendo chispazo al tocar cualquier objeto. Junto a esto, la invención de la denominada *botella de Leyden* (Fig. 1-14) permitió almacenar la electricidad para uso futuro. En la alta sociedad de aquellos años era corriente un juego que consistía en formar un círculo de personas cogidas de la mano y una botella Leyden en el extremo; cuando el círculo se cerraba, todo el corro experimentaba una violenta e inofensiva descarga. En los mercados algunos tipos hacían demostraciones matando pajarillos o pequeños ratones de un chispazo. La nueva fuerza tenía también una propiedad asombrosa: era capaz de agitar piernas y brazos paralizados durante años; así que no es extraño que le atribuyeran virtudes casi milagrosas que el tiempo se encargaría de desmentir. En ese ambiente del siglo de las luces, y una vez descartada la hipótesis de los espíritus animales, los fisiólogos pensaron que tal vez era electricidad lo que secretamente recorría los nervios para mover el cuerpo. Pero una cosa era plantear esa vaga posibilidad y otra demostrarlo de modo irrefutable, como lo hizo Galvani.

Luigi Galvani (1737-1798), profesor de anatomía en la Universidad de Bolonia (Fig. 1-15), llevó a cabo una larga serie de experimentos que no publicaría hasta 10 años después en su libro de 1791 *De viribus electricitatis in motu musculari: commentarius* (*Comentario sobre el efecto de la electricidad en el movimiento muscular*). En lugar de la universidad, prefirió montar el laboratorio (Fig. 1-16) en su propia casa –como también harían Cajal y otros científicos– y allí dispuso de una amplia dotación de artilugios eléctricos –máquinas de fricción y botellas de Leyden– y la inestimable ayuda de un sobrino. Galvani empleó decenas de ranas en múltiples ensayos para corroborar su idea de que existía una electricidad propia del animal (Fig. 1-17), probablemente generada en el cerebro, que recorría los nervios y movía los músculos. Observó que las preparaciones frescas de ancas de rana se contraían por la acción de la chispa eléctrica de una máquina de fricción o incluso por la electricidad ambiental en un día de tormenta. Finalmente, el experimento más contundente fue, a su vez, el más sencillo. Tomó un anca de rana recién muerta y estiró bien su nervio ciático hasta que lo puso en contacto con el propio músculo del muslo y ¡sorpresa! el anca se contraía visiblemente sin necesidad de electricidad exterior. También obtuvo el mismo resultado al poner en contacto el nervio de una preparación con el nervio de otra. De esta manera, demostró que el fluido eléctrico procedía del interior del animal y que ese era el enigmático elemento que viajaba por los nervios y accionaba los músculos (v. Material web. Animaciones y videos. El papel de la electricidad en el sistema nervioso).

> Con la llegada del Renacimiento europeo y el inicio de la Edad Moderna, se torna a la observación de la naturaleza y a la tabla de disecciones. Son tiempos de grandes cambios en los que se cuestionan creencias sacralizadas durante siglos.

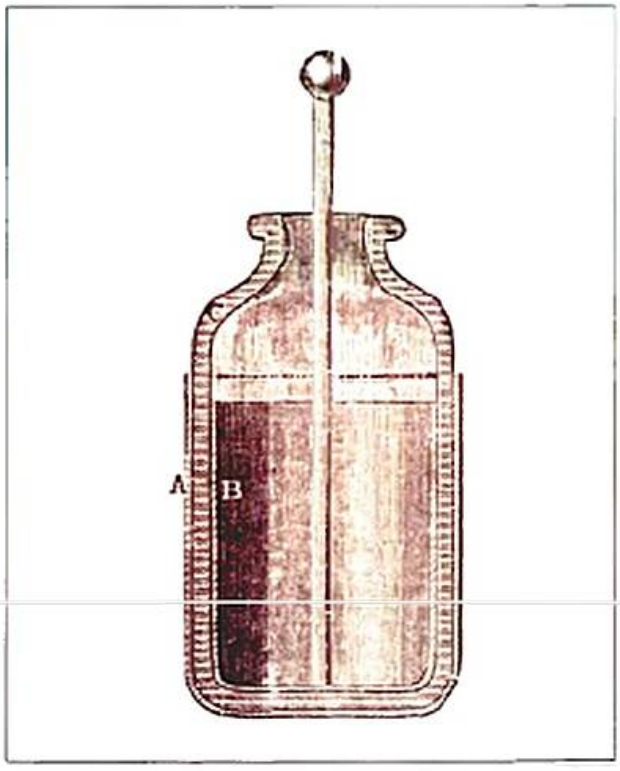


Figura 1-14. Botella de Leyden. La envoltura exterior hace de polo positivo (A) y el líquido del interior de polo negativo (B).

Figura 1-15. Retrato del profesor de anatomía Luigi Galvani (1737-1798).

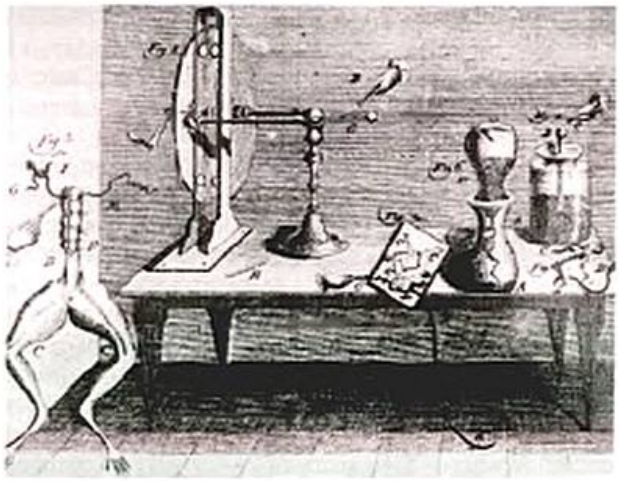


Figura 1-16. Grabado que representa el laboratorio de Luigi Galvani (*Froschschenkel-Experiment, Versuchsanordnung*).

Siglo XIX: la corteza cerebral y los debates sobre su función

Hoy se conoce que los procesos cognitivos más complejos se asientan sobre redes neuronales en las que participa de modo fundamental la corteza o córtex cerebral. Durante el siglo XVIII, y antes, a esta envoltura gris rosácea se la consideró una mera e insignificante «corteza» o revestimiento, que es el sentido que tiene la palabra *cortex* en latín. En el siglo XIX se empieza a comprender su importancia y podría afirmarse que éste es el siglo de la corteza cerebral y de los acalorados debates en torno a su función. Hay un eje de discusión que recorre la centuria, que es el entablado entre los *localizacionistas*, convencidos de que cada facultad mental se localiza en un lugar específico de la corteza, y los *holistas* que ven a la corteza como un todo indiferenciado.

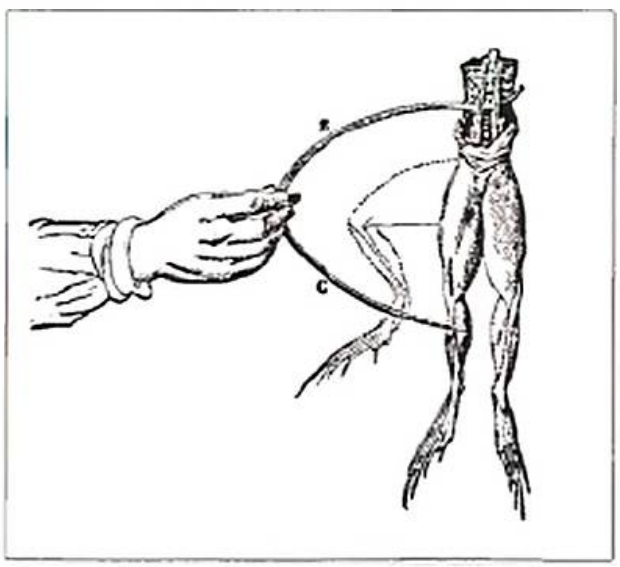


Figura 1-17. Uno de los experimentos de Luigi Galvani: al poner en contacto el nervio con el músculo, éste se contrae por acción de la electricidad animal del nervio.

Frenología

A principios del siglo XIX surgió la denominada *frenología*, un movimiento –no se lo puede calificar de ciencia– fundado por el alemán Franz Joseph Gall (1758-1828), que ejercería una enérgica influencia a lo largo de los años siguientes. Apareció en un contexto receptivo, una época en la que estaba en boga la *fisiognomía*, o arte –tampoco se lo puede considerar ciencia– de adivinar los rasgos de la personalidad a través las características físicas de la cara y el cuerpo. Ahora puede afirmarse que, en el terreno científico de las diferencias individuales, la correlación matemática entre rasgos físicos y rasgos psicológicos es, en general, muy baja o prácticamente nula; pero en aquellas épocas la gente tendía a otorgar carta de naturaleza a esa convicción, legitimada por «expertos» con pretensiones científicas. Sirva de anécdota que Darwin estuvo a punto de no embarcar en el Beagle porque al capitán Fitz-Roy no le gustó su nariz y temía que careciera, según los manuales al uso, de la energía y determinación suficientes para el viaje. Quizá la historia científica de la evolución habría sido otra por culpa de un apéndice nasal.

Franz Joseph Gall menospreciaba a la fisiognomía por ingenua y acientífica, pero, desgraciadamente, incurrió también en el mismo error. El término frenología procede del griego *phrenos*, «mente», y *logos*, «conocimiento», para designar una ciencia de la mente. Este nombre lo introdujeron después sus seguidores, porque Gall siempre se refirió a su «ciencia» como *organología*, o tratado de los «órganos» de la mente. Partía del supuesto de que el aspecto de la cabeza informaba sobre las capacidades y personalidad del individuo. Veía al cerebro como un mosaico de órganos especializados en distintas funciones psicológicas, y el mayor o menor desarrollo de cada uno de estos órganos se reflejaba en la forma craneal. Así, con una cuidadosa inspección del cráneo –craneoscopia–, tomando medidas y observando los distintos abultamientos y prominencias, el frenólogo creía identificar la inteligencia y los rasgos psicológicos de cualquier persona. Gall propuso un listado de 27 funciones mentales localizadas en sitios muy concretos del cerebro, 19 de las cuales eran comunes a animales y seres humanos y ocho eran exclusivas de estos últimos (Tabla 1-3). Por ejemplo, si un ladrón tendía a reincidir, Gall hallaba que su cráneo tenía muy desarrollada la zona de la función de adquirir o poseer cosas; esto lo complementaba con observaciones ocasionales en animales, por ejemplo, en una mascota que mostraba tendencia a comer comida «robada». Al comparar la cabeza de una madre amorosa con sus hijos y la de una mujer descuidada con los suyos, observaba que la de esta última tenía la parte posterior menos prominente, que era donde supuestamente se alojaba el instinto reproductor y el amor filial.

Franz Joseph Gall visitaba prisiones y asilos para inspeccionar las particularidades craneales de ladrones, asesinos, lunáticos, o deficientes mentales. También estudiaba las cabezas de personas brillantes que habían destacado en alguna cualidad. A los casos clínicos de enfermedad los consideraba poco valiosos por su carácter atípico y fortuito, pero si un paciente confirmaba sus ideas no dudaba en incluirlo como una prueba más. Gall sentía una verdadera pasión por la colección de cráneos: en París llegó a reunir unos 300 de ellos, junto a un cen-

Tabla 1-1. Facultades mentales según la frenología (Franz Joseph Gall)

Compartidas por seres humanos y animales

1. Instinto reproductor
2. Amor por los hijos
3. Afectividad o amistad
4. Instinto de autodefensa o coraje
5. Destructividad, instinto carnívoro o tendencia al asesinato
6. Astucia
7. Deseo de poseer cosas
8. Orgullo
9. Vanidad o ambición
10. Circunspección o cautela
11. Memoria para hechos y cosas
12. Sentido del lugar
13. Memoria para personas
14. Memoria para palabras
15. Sentido del lenguaje
16. Sentido del color
17. Sentido de los sonidos o de la música
18. Sentido de los números
19. Sentido de la mecánica o arquitectura

Exclusivas de los seres humanos

20. Juicio
21. Sentido de la metafísica
22. Sátira e ingenio
23. Talento poético
24. Amabilidad y benevolencia
25. Imitación
26. Sentimiento religioso
27. Firmeza de propósito

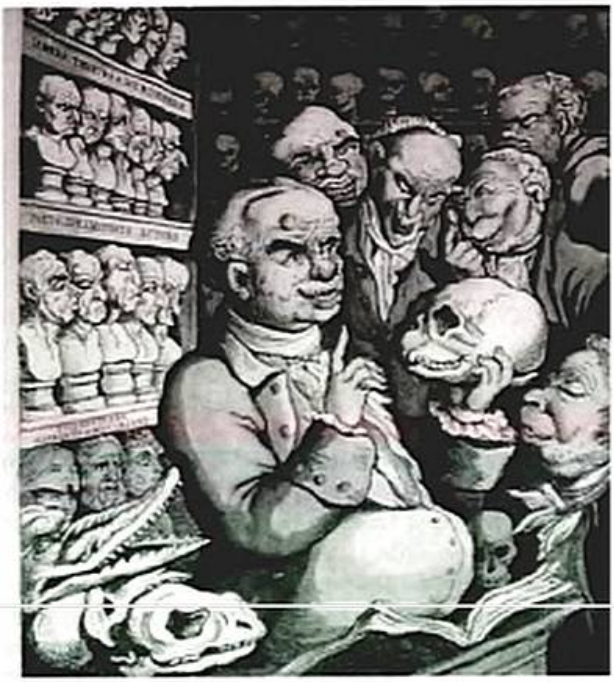


Figura 1-18. Franz Joseph Gall (1758-1828) discutiendo de frenología con cinco colegas en medio de su gran colección de cráneos y moldes. *Caricatura de 1808 de Thomas Rowlandson.*

> Si hoy se reconoce que la idea básica de la frenología –especialización funcional de diferentes áreas de la corteza cerebral– no era descabellada, la aplicación de una metodología acientífica y sesgada condujo a tesis totalmente erróneas que acabaron en el descrédito.

tenar de moldes de personas vivas (Fig. 1-18). En su opinión, constituían un verdadero libro abierto que lo reafirmaba en sus convicciones. En ciertos círculos se bromeaba que al morir había que asegurarse de que el frenólogo no despojaría de la cabeza al cadáver de uno, por lo que hubo quien dejó escrita en el testamento la prohibición de efectuar tal cosa. Cuando Gall falleció de un ictus en 1828, su cráneo pasó a engrosar la colección, por expreso deseo suyo. La frenología arraigó durante las primeras décadas del siglo XIX, tanto entre las clases populares como en los círculos intelectuales. El mismísimo Darwin fue diagnosticado por frenólogos, según cuenta en su *Autobiografía*:

> «Si se puede confiar en los frenólogos, yo era idóneo en cierto sentido para ser clérigo. Hace unos años, los secretarios de una sociedad psicológica alemana me pidieron con toda seriedad por carta una fotografía. Algún tiempo después recibí las actas de una de sus reuniones en la cual se había debatido, al parecer, públicamente sobre la forma de mi cabeza, y uno de los ponentes había declarado que *tenía la protuberancia de la reverencia suficientemente desarrollada como para diez sacerdotes*» (Darwin, 1887) [cursiva del autor].

Se afirmaba esta característica precisamente de él que, a lo largo de su vida y a medida que avanzó en el conocimiento de la naturaleza, fue derivando hacia un profundo agnosticismo.

En primer lugar, se demostró que el cráneo no reflejaba en absoluto la forma del cerebro, ni siquiera su tamaño. En segundo lugar, el método de Gall no fue riguroso y se basó en observaciones casuales que aceptaba caprichosamente en la medida en que cumplían sus expectativas y, cuando no era así, las rechazaba con cualquier pretexto. Es decir, el método no estuvo al servicio de la verdad de los datos, sino al de unas ideas preconcebidas. A su más firme oponente, el académico francés Pierre Flourens (1794-1867), la *Académie des Sciences* le encargó poner a prueba las hipótesis frenológicas mediante una metodología rigurosamente científica. Flourens inició en 1820 una larga serie de experimentos con animales, sobre todo ranas, palomas, gallinas, y otras aves, y no halló rastro de especialización cortical, aunque hoy se sabe que la razón de ello es que estudió especies que tienen la corteza poco desarrollada. Como se señala en *Breve historia del cerebro* (ya mencionada), en este recorrido histórico se hace evidente una situación paradójica: un hombre, Gall, con una idea de base cierta –diferenciaciones funcionales en la corteza cerebral– pero con un método acientífico, alejado de todos los estándares metodológicos mínimamente exigibles, frente a un hombre con una metodología impecable, Flourens, pero cuya premisa básica –indiferenciación cortical– el futuro revelaría errónea. La moraleja de todo este asunto es que lo

único que permitió avanzar fue, ciertamente, la metodología científica y rigurosa.

Localización del lenguaje

En 1861, el neurofisiólogo francés, Pierre-Paul Broca (1824-1880) (Fig. 1-19) publicó lo que, a juicio de muchos autores, sería el informe clínico más importante del siglo XIX. En él se demostró que hay una parte del cerebro especializada en las funciones lingüísticas, de manera que, si se lesiona, el habla desaparece o queda gravemente afectada (afasia de Broca). Esta historia se ha contado en innumerables ocasiones. El informe trataba de Leborgne, un paciente de 51 años transferido al servicio quirúrgico de Broca, en el hospital parisino Bicêtre. Durante años había sufrido una parálisis de la mitad derecha del cuerpo junto a una llamativa incapacidad: no podía hablar, aunque oía bien y parecía comprender el lenguaje. Se lo conocía como «Monsieur Tan», o «Tan-Tan», porque era lo único que lograba pronunciar. Cuando Leborgne ingresó, su estado era ya crítico y murió una semana más tarde. Al practicarle la autopsia, Broca encontró una lesión importante en su cerebro, concretamente en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo. Presentó sus observaciones a la *Société d'Anthropologie*, de la que era fundador, y concluyó que esta lesión era el origen de la incapacidad de hablar del paciente. El cerebro de Leborgne se conserva hoy en el Museo Dupuytren (Fig. 1-20).

El informe de Broca tuvo impacto científico y supuso un fuerte apoyo a las tesis localizacionistas porque demostraba claramente una localización cortical para una función específica. Sin embargo, no era la primera vez que se relacionaba una pérdida de habla con un daño cerebral; ¿por qué entonces resultó tan relevante? El historiador Stanley Finger propone cuatro razones: *a)* en primer lugar, Broca aportó más información, y más detallada, que la ofrecida en casos anteriores; *b)* Broca delimitó su área del habla en una zona cortical muy distinta de la que proponían los frenólogos, cuyo recuerdo infausto aún coleaba; *c)* el espíritu de los tiempos había cambiado, y la comunidad científica era más proclive a distinguir entre el sistema desacreditado de los «bultos» en el cráneo propuesto por los frenólogos unas décadas antes, y el nuevo enfoque de estudiar las lesiones en el propio cerebro, y *d)* la propia credibilidad de Broca: él no estaba personalmente implicado en el debate localizacionista-holista y gozaba de un gran prestigio; no era un hombre impulsivo y defendía con firmeza sólo aquello de lo que estaba absolutamente seguro, por lo que se lo percibió como un juez imparcial.

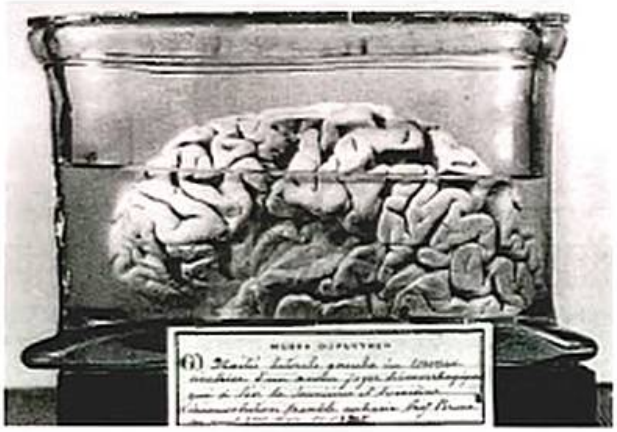


Figura 1-20. Cerebro de «Monsieur Tan», conservado en el Museo Dupuytren de París.

En los años posteriores al informe sobre «Monsieur Tan», Paul Broca documentó varios casos adicionales que presentaban la misma zona lesionada –hoy conocida como *área de Broca*– y los mismos síntomas de pérdida o dificultad del habla. Todos ellos tenían la lesión en la parte izquierda del cerebro, de modo que se puso de manifiesto la especial importancia que el hemisferio izquierdo tiene para el lenguaje en la mayoría de las personas, como se verá en los capítulos correspondientes. Poco después, un neurólogo alemán de origen polaco, Carl Wernicke (1848-1905) (Fig. 1-21), refirió un nuevo tipo de trastorno del lenguaje causado también por daño cerebral. En este caso, la lesión se situaba más atrás, en el lóbulo

Figura 1-19. El neurofisiólogo francés Pierre-Paul Broca (retrato de 1860).

Figura 1-21. Retrato de Carl Wernicke (1848-1905) realizado en 1900.

temporal izquierdo, en una zona próxima al área auditiva, y el paciente mostraba síntomas muy distintos a los observados por Broca: dificultades graves de comprensión verbal. El informe constituyó la primera descripción clínica de lo que hoy se denomina *afasia de Wernicke*, en la que el enfermo, sin padecer sordera, no entiende lo que se le dice.

Los experimentos de Berlín: el descubrimiento de la corteza motora

Los casos clínicos de Broca y de otros neurólogos indicaban la existencia de una zona de la corteza cerebral encargada del lenguaje humano. Este hallazgo apuntaba, pues, en la dirección de que quizá la corteza tuviera lugares particulares, o localizaciones, para otras funciones específicas, no sólo para el lenguaje. Era un aspecto nuclear del debate localizacionista-holista, pero faltaba la prueba experimental definitiva, más allá de los casos clínicos. La demostración se produjo en Berlín, gracias a los célebres experimentos del tándem formado por los alemanes Gustav Fritsch (1838-1927) y Edward Hitzig (1838-1907) (Fig. 1-22), quizá los experimentos más importantes del siglo, en opinión muy extendida. Evidentemente, tratándose de ensayos sobre el cerebro, el sujeto forzosamente tenía que ser no humano. Adscritos al Instituto Fisiológico de Berlín y al no disponer esta institución de espacios y medios para animales, Hitzig ofreció su casa y habilitó una dependencia como laboratorio para trabajar con perros (no se sabe qué pensaría Frau Hitzig de tal ofrecimiento). Buscaban descubrir alguna región cerebral que fuera responsable de los movimientos del animal, y cuya existencia era materia de encendidas discusiones. La idea era acceder al cerebro canino (retirando fragmentos del cráneo), estimular con un electrodo diversos puntos de la superficie y advertir si se obtenía un efecto visible en algún lugar del cuerpo. Sabían que cuando la electricidad es muy intensa, ésta se extiende por toda la corteza y desata convulsiones generalizadas, por lo que se sirvieron de una batería de corriente continua y ellos mismos ensayaban sobre su lengua la mínima intensidad galvánica capaz de dar un calambre. Todo esto se practicaba *in vivo* y los primeros ensayos transcurrieron sin anestesia, de suerte que no es difícil imaginar los aullidos y el sufrimiento del animal; después emplearían un anestésico. Tras repetidos intentos, encontraron unas zonas relativamente escondidas, en la parte

Figura 1-22. Retratos de Gustav Fritsch (1838-1927) y Edward Hitzig (1839-1907).

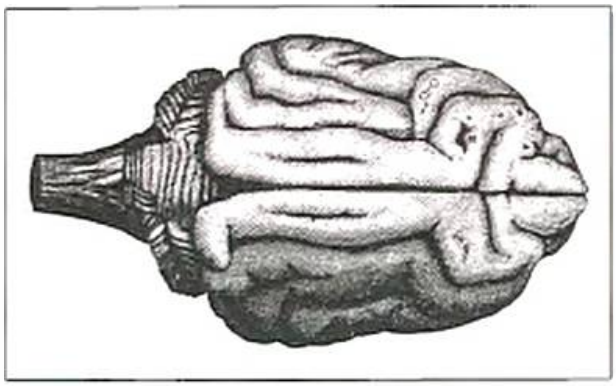


Figura 1-23. Cerebro de perro visto desde arriba. Dibujo publicado por Fritsch y Hitzig en 1870. En el hemisferio izquierdo (el animal mira hacia la derecha) están marcados los puntos que causan movimiento al ser estimulados eléctricamente (o: pata trasera; +: pata delantera; #: cara; Δ: cuello).

anterior del cerebro, que al estimularlas originaban movimientos corporales del lado opuesto. Además, los movimientos seguían cierto orden (Fig. 1-23): en un punto concreto, la estimulación causaba contracciones de la pata delantera; al excitar otro punto cercano, se desataban espasmos en el cuello; en otro, aparecían en la pata trasera. Se iba dibujando así una especie de mapa cerebral en el que estaban representadas, de forma grosera, las diversas partes del cuerpo. Y estas sacudidas eran repetibles si se volvía a estimular los mismos sitios. De esta forma, el equipo constituido por Fritsch e Hitzig demostró a la comunidad neurocientífica la existencia de una corteza motora, origen del movimiento corporal, y ambos investigadores han pasado a la historia como sus descubridores.

Ferrier y los primates: la corteza sensorial

No puede concluirse la referencia al siglo XIX sin destacar la importancia del escocés David Ferrier (1843-1928) (Fig. 1-24) y sus trabajos con primates. Mediante los procedi-

Figura 1-24. Retrato del médico escocés David Ferrier (1843-1928).

mientos de la lesión experimental y la estimulación eléctrica cerebral, Ferrier buscaba descubrir una hipotética corteza sensorial, o aquellas partes de la corteza que presumiblemente se encargarían de la información procedente de los sentidos. Al comparar distintas especies, Ferrier observó que cuanto más evolucionado era el animal, más claros y significativos parecían los resultados, por lo que centró su investigación en el animal más próximo al ser humano. De esta manera, pudo identificar distintas áreas sensoriales de la corteza, entre ellas la auditiva primaria, y confeccionar un conjunto de mapas funcionales reunidos en su magnífica obra de 1876 *The functions of the brain*. El libro presentaba unos espléndidos dibujos del cerebro de un mono, con mapas de las zonas responsables de las distintas funciones. Tal era su confianza sobre la existencia de estos mapas también en las personas, que las mismas zonas aparecen extrapoladas sobre el dibujo de un cerebro humano, aunque aún no había constancia experimental de ello (Fig. 1-25). Célebres fueron sus brillantes debates en el Congreso Internacional de Londres de 1881 y su posterior peripecia judicial tras recibir la denuncia de una influyente asociación londinense que lo acusaba de quebrantar el Acta contra la Crueldad a los Animales.[2] El juicio levantó una gran expectación mediática y profesional porque ponía en la picota a toda la investigación neurocientífica con animales vivos, y ocupó páginas en los principales diarios británicos, entre ellos el *Times*, ante una opinión pública dividida. Un buen número de especialistas escribió artículos a su favor en revistas científicas de todo el mundo. Tras varias sesiones abarrotadas de médicos y periodistas, Ferrier fue absuelto pues demostró que usaba anestesia en sus operaciones y no infligía daño innecesario a los animales. Con toda seguridad, en la decisión judicial influyó la existencia de casos clínicos que se habían beneficiado de sus «mapas funcionales», como así adujo la defensa. Eran pacientes cuyos cirujanos, siguiendo los hallazgos de Ferrier, habían podido predecir la ubicación de un tumor o un absceso cerebral, y trepanar el cráneo directamente sobre la zona sospechosa. En 1878, Ferrier, junto a su amigo John Hughlings Jackson y otros dos colegas, fundó la prestigiosa revista *Brain*, que hoy continúa siendo una de las publicaciones de mayor impacto mundial.

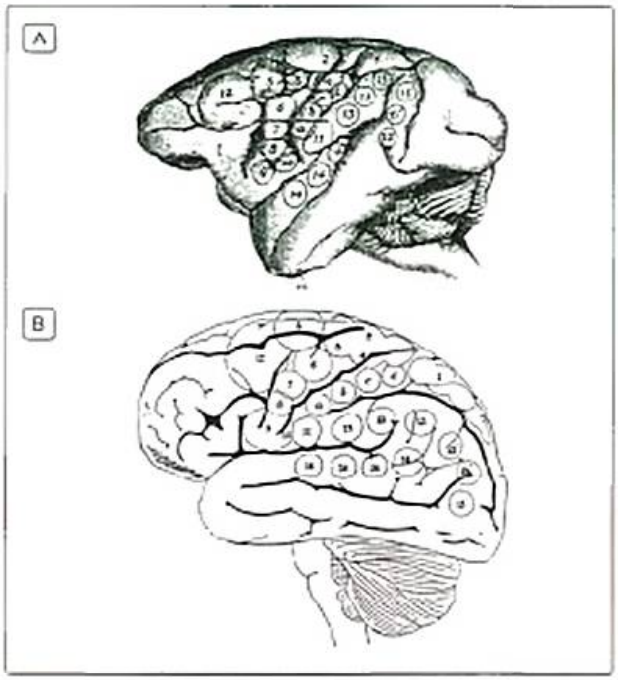


Figura 1-25. Cerebros de mono **(A)** y ser humano **(B)**, con las áreas estudiadas por David Ferrier.

> Durante el siglo XIX se barajó la idea de que el cerebro tenía distintas partes identificables que, probablemente, podrían llevar a cabo diferentes funciones: la percepción, la emoción o el lenguaje se podrían localizar en sistemas neurales anatómicamente diferenciados.

El siglo XX: las neuronas y la química cerebral

Hasta el siglo XIX, los principales avances sobre el cerebro se referían sobre todo a su estructura macroscópica, la que puede verse a simple vista. Al pasar al siglo XX, los interrogantes se tornaron más ambiciosos, y el progreso de la microscopia y las técnicas de tinción abrieron nuevas posibilidades en el estudio de su estructura íntima. Es el siglo en el que se reconoció a la neurona como la unidad fundamental del sistema nervioso, la pieza básica que compone el cerebro y los nervios de animales y personas. Y en este descubrimiento, la figura clave indiscutible fue el español Santiago Ramón y Cajal. Al mismo tiempo, las primeras décadas fueron decisivas en el descubrimiento de los neurotransmisores químicos y su papel en la actividad nerviosa.

La gigantesca contribución de Santiago Ramón y Cajal

A finales del siglo XIX, los anatomistas miraban perplejos las complicadas formas de las células nerviosas y, sobre todo, la intrincada maraña de filamentos que las rodeaba, o *procesos*, como se los denominaba. En ese tiempo ya era conocida la célula y se aceptaba la teoría celular de los seres vivos, pero existía el convencimiento de que el sistema nervioso era distinto y no se ajustaba a dicha teoría. Esta confusión nacía de dos problemas. Primero, no estaba claro si los largos axones y las más cortas pero muy ramificadas dendritas, visibles al microscopio, tenían algo que ver con los cuerpos celulares de las neuronas; estaba aun menos claro si ambos tipos de filamentos se originaban desde una célula individual. En segundo lugar, los fisiólogos no podían visualizar la membrana de las células nerviosas, de manera que el sistema nervioso se presentaba como una inmensa red sin separaciones internas. El impulso nervioso correría libremente por aquella estructura reticular, y ésa era la explicación dominante –*teoría reticular*– hacia el cambio del siglo.

Tan pronto como en 1873, un reticularista convencido tropezó con un hallazgo fortuito que habría de revolucionar la microscopia. El médico italiano Camillo Golgi (1843-1926) cu-

[2] Estos episodios de Ferrier pueden seguirse con más detalle en González, *Breve historia del cerebro* (p. 87-98).

raba en un hospital cercano a Milán mientras dedicaba parte de su tiempo a la investigación básica; cierto día se le ocurrió ensayar sobre las preparaciones nerviosas un nuevo procedimiento de tinción basado en el nitrato de plata. Sucedió en la humilde cocina del hospital habilitada como laboratorio y Golgi nunca explicó cómo le vino la idea de usar dicha sustancia, un material sensible a la luz que se estaba empezando a aplicar en la fotografía. Endureció sus muestras con dicromato potásico y luego las introdujo en una solución de nitrato de plata durante 2 o 3 días; finalmente las trató con baños de alcohol y aceites, las lavó y cortó en láminas para el portaobjetos. Cuando Golgi miró a través del microscopio, descubrió estupefacto que el nitrato de plata propiciaba una «*reazione nera*» («reacción negra») que mostraba a las células y los afilados filamentos en un negro intenso sobre un fondo amarillo ámbar, con una nitidez tan extraordinaria que parecían delicados dibujos de tinta china.

Años más tarde, el médico español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) (figs. 1-26 y 1-27) introdujo unos cambios en el método de tinción de Golgi que potenciarían notablemente su eficacia. Por algún motivo, hoy desconocido, la «reacción negra» ocurre sólo en unas pocas neuronas –menos del 1 % del total–, lo cual es bueno porque si reaccionaran todas las neuronas de la preparación, se obtendría una gran mancha oscura inservible. Pero esta propiedad también tiene un inconveniente: le confiere al método cierta impredictibilidad, porque el investigador no puede decidir de antemano qué células y cuántas van a reaccionar. Esta circunstancia había frustrado a muchos investigadores, y cuando Cajal tuvo noticia de la técnica, 14 años después, ésta había pasado relativamente inadvertida. Comprobó que se obtienen mejores resultados si los cortes histológicos son más gruesos y se los somete a una tinción más intensa –doble impregnación–, lo que permite observar cómo se conectan dos o más células. Al ver las imágenes espectaculares que se obtuvieron, no pudo reprimir el impacto que le causaron, y así lo refirió en uno de sus libros más importantes, *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*:

> «Espectáculo inesperado: sobre un fondo amarillo perfectamente translúcido aparecen desparramados filamentos negros finos y delgados o espinosos y espesos; cuerpos negros, triangulares, estrellados, fusiformes. Se diría que se trata de dibujos en tinta china sobre un papel transparente del Japón. El ojo está desconcertado, aquí todo es sencillo, claro, sin confusión. Ya no es necesario interpretar, sino ver y constatar.»

Figura 1-26. Retrato del médico español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), publicado por la Universidad de Clark en el año 1899.

Figura 1-27. Santiago Ramón y Cajal. Autorretrato mirando un microscopio. Foto virada perteneciente al Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Cajal emprendió un estudio sistemático de la estructura íntima del sistema nervioso y tuvo una idea inteligente: trabajar sobre embriones y animales jóvenes. El compuesto de plata actúa mejor sobre los nervios desprovistos de la envoltura grasa de mielina y las neuronas destacan mucho más. Así reflexionaba en su autobiografía *Recuerdos de mi vida*, de 1917:

> «Puesto que la selva adulta resulta impenetrable e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, como si dijéramos, en estado de vivero? Escogiendo bien la fase evolutiva [del embrión] [...] las células nerviosas, relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte; las ramificaciones terminales del cilindroeje dibújanse clarísimas y perfectamente libres; los nidos pericelulares [...] aparecen sencillos, adquiriendo gradualmente intrincamiento y extensión; en suma, surge ante nuestros ojos, con admirable claridad y precisión, el plan fundamental de la composición histológica de la sustancia gris.»

Empezó de este modo la increíble colección de dibujos que hoy se conoce, ejecutados a tinta china con una precisión y maestría geniales (p. ej., fig. 1-28). Estudió cerebelos de aves, retinas, bulbos olfativos, cortezas, troncos cerebrales, médulas espinales, etc., y siempre encontraba el mismo patrón pese a la enorme variedad de formas neuronales. Dendritas y axones forman parte de un único cuerpo celular y son independientes de las dendritas y axones de otras neuronas; no hay, por lo tanto, *continuidad*, sino *contigüidad* entre elementos próximos, pero distintos. Por más que buscó no halló evidencia de que las conexiones se fusionaran en una red continua. Fue sur-

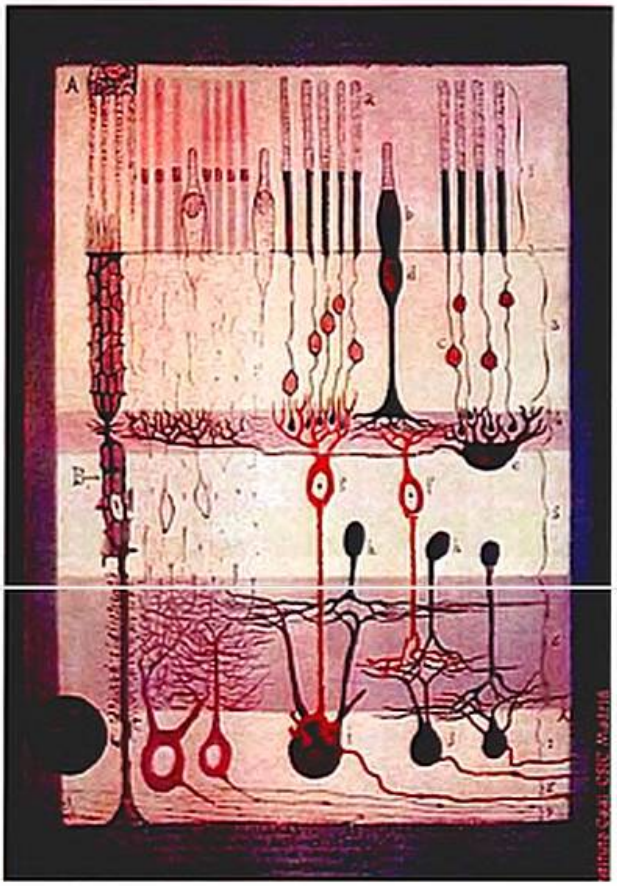


Figura 1-28. Dibujo de Santiago Ramón y Cajal (*Estructura de la retina de un mamífero*, c. 1900).

giendo así un cuadro mucho más ordenado y comprensible del sistema nervioso: ahora se mostraba constituido por células nerviosas individuales, cada una con un cuerpo celular y sus propias conexiones; ya no era una colección de núcleos perdidos en una confusa maraña de filamentos. En palabras de un contemporáneo suyo, gracias a Cajal «el bosque impenetrable del sistema nervioso se ha convertido en un parque regular y deleitoso».

¿Cómo dar a conocer al mundo los descubrimientos obtenidos de sus magníficas preparaciones? En el otoño de 1889 se celebró en Berlín un congreso que reunió a la élite de la anatomía mundial. El médico español creyó que era una oportunidad inigualable y allí viajó con sus preparaciones y su microscopio Zeiss bajo el brazo. No comprendía el alemán y debía hacerse entender con su rudimentario francés; por lo tanto, consideró que la mejor forma de comunicar los hallazgos era a través de las imágenes microscópicas y no de la palabra. Tiempo después, recordaría aquellos momentos en *Recuerdos de mi vida*:

> «Obtenido el permiso del Rector [...] para tomar parte en las tareas del susodicho Congreso, reuní todos mis ahorros y me encaminé, lleno de esperanzas, a la capital del Imperio germánico. [...] Desde muy temprano me instalé en la sala laboratorio ad hoc, donde en largas mesas y enfrente de amplios ventanales, brillaban numerosos microscopios. Desembalé mis preparaciones; requerí dos o tres instrumentos amplificantes, además de mi excelente modelo Zeiss, traído por precaución; enfoqué los cortes más expresivos concernientes a la estructura del cerebelo, retina y médula espinal, y en fin, comencé a explicar, en mal francés, ante los curiosos, el contenido de mis preparaciones. Algunos histólogos me rodearon; pocos, porque, según ocurre en tales certámenes, cada congresista atiende a lo suyo: después de todo, natural es que se prefiera enseñar lo propio a examinar lo ajeno.»

Y prosigue:

> «Entre los que más interés mostraron por mis demostraciones, debo citar a Lis, Schwalbe, Retzius, Waldeyer y, singularmente, Kölliker. Según era de presumir, estos sabios, entonces celebridades mundiales, iniciaron su examen con más escepticismo que curiosidad. Sin duda esperaban un fiasco. Mas cuando hubieron desfilado ante sus ojos, en cortejo de imágenes clarísimas e irreprochables, el axón de los granos del cerebelo, las cestas pericelulares, las fibras musgosas y trepadoras, las bifurcaciones y ramas ascendente y descendente de las raíces sensitivas, las colaterales largas y cortas de los cordones de sustancia blanca, las terminaciones de las fibras retinianas en el lóbulo óptico, etc., los ceños se desfruncieron. Al fin, desvanecida la prevención hacia el modesto anatómico español, las felicitaciones estallaron calurosas y sinceras.»

Era un hecho insólito, tratándose de un desconocido procedente de un país que apenas contaba para la ciencia médica internacional. Y aquí es conveniente no pasar por alto un detalle que ennoblece a la profesión científica. Uno de los sorprendidos por las preparaciones cajalianas es el patriarca de la anatomía alemana, Albrecht von Kölliker, allí presente. Lo que mostraba Cajal era un mazazo a su posición favorable a la red nerviosa, pero no dudó en felicitarlo e hizo lo imposible por franquear la barrera idiomática e introducirlo en los círculos del congreso. Siendo Cajal un personaje anónimo, quizás otro hubiera aprovechado su prestigio y autoridad para orillarlo a un segundo plano, pero hizo justo lo contrario; su amor por la verdad se impuso a sus planteamientos personales. En los próximos meses Kölliker confirmó las observaciones de Cajal con el nuevo método y no vaciló en abandonar públicamente su enfoque reticularista. No sólo eso, a sus 72 años decidió estudiar español para traducir a Cajal al alemán: ¡*chapeau* por Kölliker!, personas así son las que la ciencia necesita. Desde luego, Don Santiago jamás lo olvidó y en su autobiografía expresó su gratitud hacia el alemán, con quien lo uniría una estrecha amistad.

Ramón y Cajal demostró al mundo varias cosas, pero fundamentalmente dos:

- Que el sistema nervioso está conformado por células nerviosas individuales e independientes que se comunican entre sí, demostrando definitivamente la validez de la teoría neuronal del sistema nervioso. Las neuronas se conectan a través de sus terminaciones, pero conservan su individualidad.
- Que las neuronas actúan como elementos polarizados (principio de polarización dinámica), de forma que el impulso nervioso es unidireccional: entra por las dendritas al cuerpo celular y sale por el axón. La disposición de las fibras le confirmaba invariablemente esta idea al comparar

las neuronas de entrada –retinas y otros órganos sensoriales– con las neuronas motoras de salida. Este descubrimiento constituyó un enorme avance, porque permitió trazar circuitos neuronales siguiendo el flujo de la señal nerviosa, como así hizo Cajal indicándolo con flechas en sus dibujos (v. Material web. Animaciones y vídeos. Cajal y la neurociencia).

Por otra parte, como Cajal trabajaba muchas veces sobre embriones de animales, sorprendió a las neuronas en distintas fases de desarrollo. Ordenando los momentos, obtuvo la secuencia completa y comprobó que las neuronas crecen alargando su axón y desplegando en su extremo una especie de «cesta» o «nido» de cortas ramificaciones que pueden conectarse con otras neuronas (Fig. 1-29).

En opinión de muchos autores, la aportación de Santiago Ramón y Cajal supuso el nacimiento de la neurociencia contemporánea, por una doble razón: era un paso de gigante hacia la comprensión del funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso en su conjunto, pero, al mismo tiempo, sentaba las bases para todo el programa de investigación futura. En palabras de Albright et al. (2000, p. 53), «En contraste con la caótica visón del cerebro que surgía del trabajo de Golgi, Gerlach y Deiters, quienes concebían al cerebro como una *difusa red nerviosa* en la que parecía posible todo tipo imaginable de interacción, Ramón y Cajal centró su análisis experimental sobre la función más importante del cerebro: el procesamiento de información». Ahora ya era posible empezar a poner orden en aquel laberinto inabordable e iniciar el estudio de circuitos nerviosos específicos. No faltan quienes comparan el impacto de Cajal en la neurociencia con el de Darwin en la biología, o el de la teoría cuántica en la física. Así pues, su Premio Nobel de 1906 fue cumplidamente merecido (Recuadro 1-2).

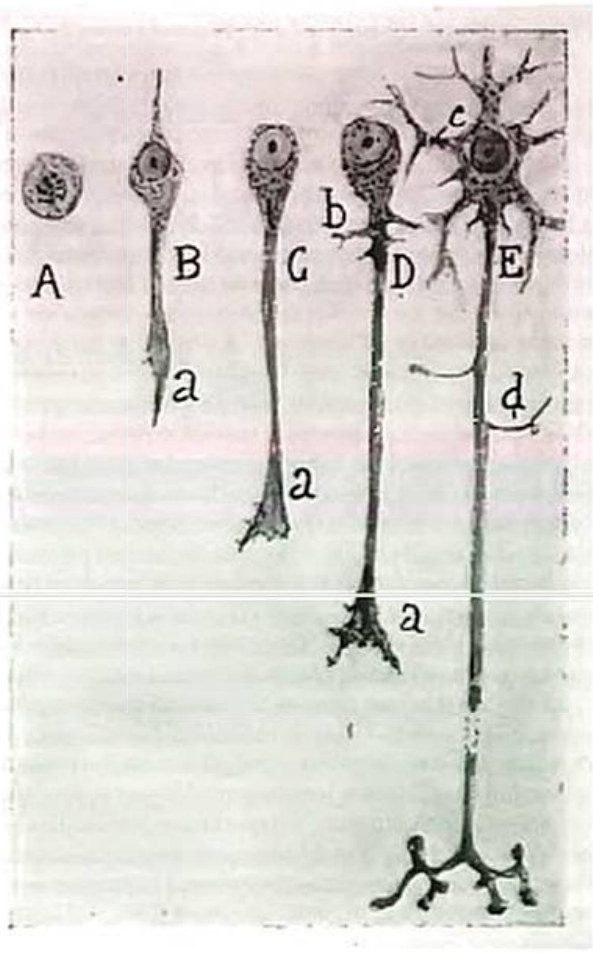


Figura 1-29. Dibujo realizado por Santiago Ramón y Cajal que muestra neuronas en diferentes estados de desarrollo.

Recuadro 1-2. Incidente en la entrega del Premio Nobel

Un día de octubre de 1906, Santiago Ramón y Cajal recibe un telegrama con un escueto mensaje en alemán: «*Carolinische Institut verliehen Sie Nobelpreiss*». Se le concede el Premio Nobel de Fisiología o Medicina junto a Camillo Golgi «en reconocimiento a sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso». Curiosamente, Golgi era un oponente científico, porque aún defendía la vieja teoría reticularista. Más tarde Cajal confesaría: «¡Qué cruel ironía del destino emparejar, como gemelos siameses unidos por sus hombros, a adversarios científicos de caracteres tan contrastados!». Hay gran expectación durante la ceremonia, y en los discursos le corresponde a Golgi el primer turno. De pronto, los asistentes, incluido Cajal, ¡se quedan de piedra! Lo esperable era que Golgi disertara sobre su método de tinción y las posibilidades que abrió a la neurociencia, y que pasara revista a sus propios hallazgos. En lugar de eso, se dedica a resucitar la difunta doctrina reticular del sistema nervioso y arremete brutalmente, sin venir a cuento, contra la teoría neuronal. Aparte de que no era el lugar para plantear una polémica, supuso una torpe descortesía hacia su compañero de ceremonia, tratándose del principal defensor de la teoría neuronal. Se habían hecho formidables progresos en las últimas décadas y prácticamente nadie abrazaba ya el viejo planteamiento, pero Golgi hablaba como si nada hubiera cambiado desde 1873, cuando descubrió su método. Es muy probable que Cajal se sintiera herido, pero elegantemente no lo exteriorizó. Cuando le tocó su turno, leyó el discurso que tenía preparado y no hizo alusión a las agrias palabras de Golgi. Diez años después, Cajal escribiría sobre este incidente: «Hizo gala [Golgi] de una altivez y egolatría tan inmoderadas, que produjeron deplorable efecto en la concurrencia [...]. Y yo temblaba de impaciencia al ver que el más elemental respeto a las conveniencias me impedía poner oportuna y rotunda corrección a tantos vitandos errores y a tantos intencionados olvidos.»

Figura 1-30. Camillo Golgi (1843-1926) y Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), Premios Nobel en 1906.

Importancia de las sinapsis y la química cerebral

Gracias a Cajal se sabía que el sistema nervioso no era una red continua, sino un conjunto de neuronas individuales conectadas entre sí. Los siguientes interrogantes serían: ¿en qué consiste la unión entre dos neuronas mediante sus fibras nerviosas (axones y dendritas)? y ¿cómo el impulso nervioso pasa a su través? Charles Sherrington (1857-1952) (Fig. 1-31), uno de los neurofisiólogos más notables del siglo XX, comprendió la importancia de la *sinapsis*, como así bautizó a esa conexión, y su papel en la transmisión nerviosa y en la integración del sistema nervioso en su conjunto. La sinapsis actuaría como una especie de «válvula», permitiendo el paso en un solo sentido y, según sus cálculos, dentro de ella ocurría una «pérdida de tiempo», es decir, se demoraba la señal nerviosa, por lo que hipotetizó certeramente sobre la existencia de un *gap*, o un pequeñísimo hueco, imposible de ver hasta la llegada del microscopio electrónico. Sherrington recibió en 1932, junto a Edgar Adrian (1889-1977), el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por «sus descubrimientos sobre las funciones de las neuronas». Para conocer en detalle la decisiva contribución de Adrian véase: Material web. Contenido complementario. Edgar Adrian: descifrando el código de las neuronas.

El avance de la investigación demostraría que los cambios operados en las sinapsis son de naturaleza química y resultan decisivos para que el cerebro, y todo el sistema nervioso, registren información en su interior y modifiquen su funcionamiento como consecuencia de experiencias previas. Las primeras décadas del siglo XX sirvieron para desvelar la existencia de los neurotransmisores, tras los primeros hallazgos sobre la acetilcolina por parte del británico Henry Dale y el alemán Otto Loewi (Fig. 1-32), galardonados con el Premio Nobel en 1936 por «sus descubrimientos relacionados con la transmisión química del impulso nervioso». En realidad, este nuevo enfoque supuso un verdadero «cambio de *chip*» en la forma de entender el cerebro y el sistema nervioso. En palabras del historiador Elliot Valenstein:

> «Como el desciframiento del código genético y la creación de la bomba atómica, el descubrimiento de cómo funcionan las neuronas del cerebro es uno de los desarrollos fundamentales del siglo XX. El descubrimiento de los neurotransmisores revolucionó la forma de cómo pensamos acerca del cerebro y de lo que significa ser humano».

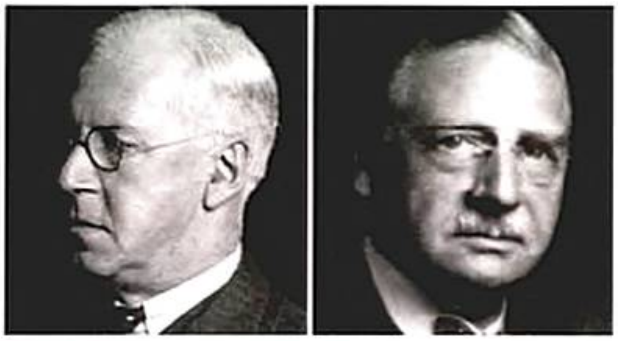


Figura 1-32. Henry Dale (1875-1968) y Otto Loewi (1873-1961), Premios Nobel en 1936 por sus hallazgos sobre la transmisión química del impulso nervioso.

En la vertiente aplicada, comenzaron a concebirse algunas enfermedades neurológicas en términos de excesos o deficiencias de estas sustancias. Así ocurrió enseguida con la miastenia grave y, más tarde, con la enfermedad de Parkinson y otras.

A lo largo del siglo XX, y durante los primeros años del XXI, se fueron sucediendo logros espectaculares sobre el sistema nervioso y su funcionamiento. La década de 1990 fue declarada la del cerebro. El catálogo de descubrimientos es amplio y muchos de ellos se irán viendo en los capítulos siguientes. Gran parte de este avance ha sido de tipo metodológico, y el progreso tecnológico ha marcado en gran medida la pauta de este nuevo conocimiento, principalmente en dos terrenos: *a)* en animales, la posibilidad de registros de neuronas individuales ha revelado cómo la corteza procesa la información sensorial en sus primeras etapas: por ejemplo, el colosal trabajo de David Hubel y Torsten Nils Wiesel, en la década de 1960, sobre la corteza visual o los de Eric Kandel sobre la memoria, todos ellos también merecedores del Nobel, y *b)* en la investigación humana, las técnicas recientes de neuroimagen y de registro neurofisiológico ofrecen la oportunidad de observar al cerebro en acción (v. como ejemplo Fig. 1-33).

Gran parte de los progresos teóricos y aplicados de la neurociencia se han conseguido gracias a la experimentación animal; en el Material web se propone un tema de reflexión sobre ello (v. Material web. Ejercicios de reflexión. Empleo de animales en la experimentación neurocientífica). También se han tomado como referencia los modelos computacionales artificiales para obtener, por analogía, pistas útiles acerca de cómo trabajan el cerebro y la mente en el ser humano. En relación con esto, se plantea otro tema de reflexión muy interesante que cobrará mayor vigencia en los próximos años (v. Material web. Ejercicios de reflexión ¿Podría pensar una máquina?).

Figura 1-31. Charles Sherrington (1857-1952), Premio Nobel en 1932, junto a Edgar Adrian (1889-1977).

> Desde los inicios del siglo XX, los interrogantes se tornaron más ambiciosos y el progreso de la microscopía, las técnicas de tinción y las técnicas farmacológicas abrieron nuevas posibilidades en el estudio de las neuronas y de la química cerebral.

PRINCIPIOS DE LA NEUROCIENCIA COGNITIVA

Dos enfoques convergentes

La neurociencia cognitiva constituye un campo científico relativamente reciente que surge de la convergencia de dos disciplinas que, hasta hace escasas décadas, habían transitado por caminos distanciados: la neurociencia y la psicología cognitiva. Cuenta cada una con su propia tradición investigadora, sus métodos y sus técnicas de trabajo específicas, y las dos han acumulado notables progresos teóricos y empíricos que, llegados a este punto de madurez epistemológica, pueden compartir de forma enriquecedora y sinérgica.

Los avances revolucionarios de los últimos años y la aparición de las nuevas técnicas de neuroimagen y de registro electrofisiológico han permitido tender los puentes necesarios para que surja un nuevo terreno multidisciplinar que se beneficia de ambos enfoques complementarios. Si la meta es comprender el funcionamiento de la mente y el dispositivo material que la produce, hay que decir que ambas disciplinas comparten ese objetivo básico y aportan contribuciones valiosas en un terreno de trabajo común, más allá de la simple suma de observaciones.

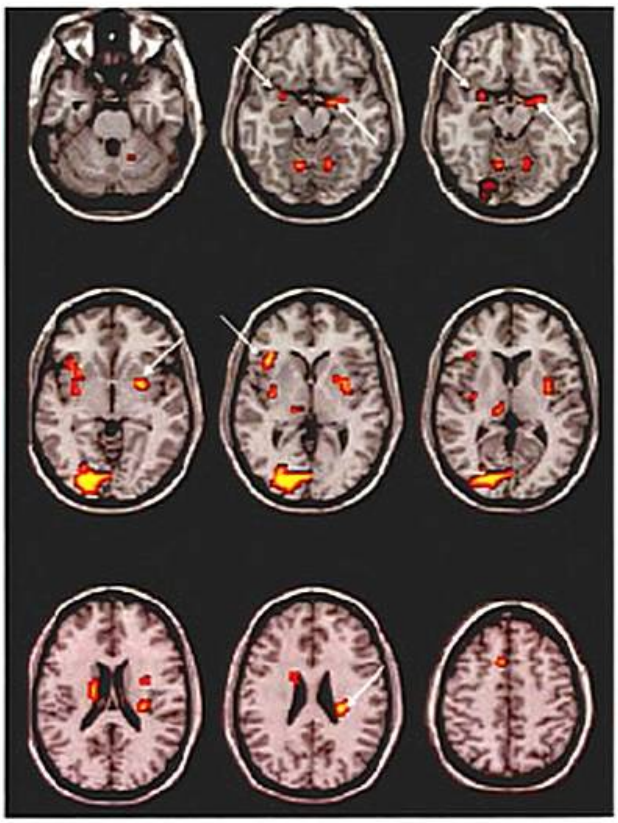


Figura 1-33. Activación del cerebro durante la lectura de palabras como «ajo», «canela» o «jazmín». Neuroimágenes obtenidas mediante la técnica de resonancia magnética funcional, en las que se muestran coloreadas las áreas más activas. Las zonas señaladas con flechas blancas corresponden a estructuras que participan en el procesamiento de los olores reales. Investigación llevada a cabo en la Universitat Jaume I de Castellón con la colaboración del *Medical Research Council* de Cambridge y publicada en la revista *Neuroimage*.

Niveles de análisis de la neurociencia cognitiva

La neurociencia cognitiva aborda el estudio del funcionamiento cerebral desde una perspectiva multidisciplinar, incidiendo en distintos planos de análisis o explicación que, en un orden de complejidad ascendente, comprenden los niveles molecular, celular, sistémico, conductual y cognitivo.

Análisis molecular

El conocimiento íntimo de los procesos que se encuentran en la base de las funciones mentales conduce al estudio del papel fundamental que desempeñan las distintas moléculas y sus interacciones en la actividad neural y endocrina. Entre otros objetivos, este estudio intenta describir las bases moleculares del impulso nervioso, así como la fisiología y bioquímica de los neurotransmisores o sustancias químicas que actúan de mediadores en la comunicación entre las neuronas y hacen posible el registro de nueva información mediante la modificación de esas conexiones; también se propone la comprensión de los mecanismos moleculares ligados a las sustancias adictivas.

Análisis celular

El nivel siguiente de análisis tiene a la célula, y concretamente a la neurona, como principal unidad de estudio. Pretende responder a interrogantes sobre el funcionamiento de las células nerviosas, sus diversos tipos y formas, sus especializaciones, cómo interaccionan la neuronas entre ellas, cómo crecen y se conectan durante el desarrollo fetal, qué cambios experimentan a lo largo de la vida, etcétera.

Análisis de sistemas o redes neuronales

Es el estudio de los sistemas o conjuntos de neuronas que constituyen redes de actividad que están en la base de los distintos subprocesos cognitivos y emocionales. Es un nivel de análisis sumamente interesante, imprescindible para entender los niveles siguientes, y cuyo desarrollo no ha hecho más que empezar. Implica la cartografía y la comprensión de los circuitos neuronales que intervienen en las distintas etapas de procesamiento de los sistemas visual, auditivo, motor, etc., y que en los últimos años ha experimentado grandes avances gracias a las técnicas de identificación de tractos individuales de materia blanca, como las imágenes por tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI), y otras técnicas relacionadas.

Análisis conductual

Este nivel de análisis examina cómo trabajan de forma conjunta y orquestada los distintos sistemas neuronales que dan lugar a las conductas complejas del organismo: cómo funcionan de modo integrado las redes de memoria, o los sistemas que participan en las conductas motivadas, como el hambre,

la sed, o el sexo; qué partes cerebrales intervienen en los estados de alerta o en el origen de los sueños, etcétera.

Análisis cognitivo

Por último, el nivel de análisis más ambicioso corresponde a la comprensión de los mecanismos neurales que hacen posible las funciones mentales superiores, como el lenguaje, el razonamiento, la imaginación, la planificación y el control ejecutivo de las acciones, la conciencia de uno mismo y de la mente del otro, etc. En definitiva, persigue desvelar la base material de la actividad mental de orden superior que alcanza su máxima expresión en el animal humano.

> **La neurociencia cognitiva constituye un campo científico relativamente reciente que surge de la convergencia de la neurociencia y la psicología cognitiva y que aborda el estudio del funcionamiento cerebral desde una perspectiva multidisciplinar, incidiendo en distintos planos de análisis.**

NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA COGNITIVA: UNA RELACIÓN NO SIEMPRE FÁCIL

La psicología cognitiva surgió en la década de 1950 como reacción al conductismo dominante de la primera mitad del siglo XX. Pronto demostró que los procesos mentales, desdeñados por los conductistas por no ser directamente observables, podían inferirse y ser estudiados de forma científica a través de medidas indirectas obtenidas en experimentos cuidadosamente diseñados para tal fin. Ciertas *variables dependientes*, como los tiempos de reacción o el rendimiento en las tareas planteadas, constituyen valiosas fuentes de evidencia que arrojan luz sobre las funciones psíquicas que intervienen. Desde entonces se ha ido acumulando un volumen impresionante de datos que verifican o refutan distintas hipótesis y que son explicados desde modelos teóricos que pretenden describir el funcionamiento de la mente humana en sus diversos componentes.

Paralelamente, desde la neuropsicología, el estudio de las *lesiones cerebrales*, y de sus consecuencias sobre la conducta cognitivo-emocional y lingüística del paciente, ha ayudado a entender mejor el funcionamiento general de la mente y el cerebro. Estas posibilidades se han multiplicado en las últimas décadas al beneficiarse la neurociencia de las revolucionarias *técnicas de neuroimagen* y de *registro electrofisiológico*, que permiten observar al *cerebro intacto* «en acción», mientras realiza una determinada función mental.

¿Qué aporta el estudio del cerebro al conocimiento de la mente?

Se ha mencionado que, durante un tiempo, la psicología cognitiva y la ciencia o ciencias del cerebro han evolucionado por caminos relativamente independientes y con frecuencia recíprocamente ignorados. A veces la psicología cognitiva ha mirado con escepticismo la utilidad que podía ofrecer el estudio del cerebro en la comprensión de los procesos mentales. «¿De qué me sirve conocer que un determinado subproceso tiene lugar en tal o cual estructura anatómica? Eso lo dejo para los neurofisiólogos. A mí me interesa el *cómo*, no el *dónde*»: ése podría ser un lugar común de algunos psicólogos al abordar estas cuestiones.

Una distinción que suele aducirse para contrastar la psicología cognitiva y la neurociencia es análoga a la que existiría entre el *software* y el *hardware* en un sistema computacional. Un programa informático tiene su propia lógica de funcionamiento, un algoritmo o conjunto de instrucciones simbólicas que son independientes del *hardware* o sistema material sobre el que está implementado. El mismo programa puede ejecutarse en un número de ordenadores distintos, construidos con materiales también diversos, y la naturaleza del *hardware* no informa nada acerca de las instrucciones del programa, así como un jaque mate es el mismo con piezas de ajedrez de plástico o de madera, y la naturaleza material de estas últimas no informa sobre las reglas y el funcionamiento del ajedrez. Esta visión simplista, heredera de los primeros enfoques del procesamiento de la información, ha conducido a algunos psicólogos a creer que el estudio de la arquitectura neural del cerebro carece de valor informativo sobre la función psicológica. Por ejemplo, Harley (2004) y Coltheart (2004) ponen en cuestión el valor de los registros suministrados por las técnicas de neuroimagen y se preguntan si alguna vez este tipo de datos ha servido para progresar teóricamente y decidir entre dos modelos cognitivos en pugna.

Sin embargo, los últimos avances ponen de relieve que el enfoque multidisciplinar de la neurociencia cognitiva es enriquecedor y abre nuevas posibilidades, como así lo reconoce la mayor parte de la comunidad científica. De hecho, los análisis bibliométricos señalan un incremento espectacular en el número de publicaciones de corte neurocognitivo. Siguiendo a Richard Henson y a muchos otros autores, puede considerarse que ambas aproximaciones son complementarias, antes que excluyentes. Los datos procedentes de las técnicas de neuroimagen son en realidad nuevas variables dependientes que añaden valor a las ya disponibles. En el estudio de una determinada función u operación mental es posible contar con un conjunto de variables dependientes que son medidas «de salida» de los experimentos: tiempos de reacción, proporción de aciertos en la tarea, medidas fisiológicas convencionales como la respuesta electromiográfica de los músculos, o la conductividad eléctrica de la piel, etc. Ahora los cambios hemodinámicos del cerebro detectados mediante la *tomografía por emisión de positrones* (PET), o las *imágenes por resonancia magnética funcional* (RMf), así como los registros ofrecidos por las técnicas de *potenciales evocados* o de *magnetoencefalografía* (MEG), representan nuevas medidas valiosas que se suman a las anteriores y ayudan a entender mejor las funciones estudiadas. Todas estas cuestiones se tratarán con más detenimiento en el capítulo 4.

Por otra parte, la experiencia ha demostrado que el enfoque cognitivo convencional del *procesamiento de la información* resulta insuficiente para caracterizar toda la complejidad del funcionamiento mental. En la actividad cerebral no cabe una separación tan nítida como en un ordenador entre el *software* y el *hardware*, y su naturaleza computacional es fundamentalmente paralela, íntimamente enraizada en las redes neuronales.

Cuando los psicólogos reacios a la utilidad de las neuroimágenes las asimilan al *hardware* cerebral, que no dice nada acerca del *software* funcional, olvidan, en palabras de Henson (2005), que «las imágenes funcionales proporcionan más información que la del simple *hardware*: proporcionan información "de funcionamiento" sobre la distribución espacial de los procesos que ocurren mientras el *software* está rodando» (p. 223).

Tampoco es cierto que la naturaleza material de los procesos no sea informativa sobre el funcionamiento de éstos. Así, una teoría psicológica podría postular que el reconocimiento de las caras se basa en un mecanismo de comparación serial entre el estímulo visual de entrada (o una abstracción de éste) y las representaciones faciales almacenadas en la memoria. La consideración del tiempo mínimo de procesamiento de las neuronas –del orden de decenas de milisegundos– excluye esta posibilidad y sugiere que tal algoritmo secuencial sería incompatible con el número de rostros que generalmente cada persona conoce –decenas de miles– y el tiempo típico que requiere la identificación de un rostro –centenas de milisegundos– (ejemplo de Henson, 2005).

Existen innumerables ejemplos en los que el *dónde* sí dice cosas sobre el *cómo* de la función mental. Por ejemplo, la figura 1-33 muestra las áreas del cerebro que se activan mientras las personas leen palabras con fuertes connotaciones olfativas, como «canela», «ajo», «jazmín», etc. Sorprendentemente, durante el procesamiento semántico de esas palabras se activan, además de las áreas típicas del lenguaje, ciertas zonas cerebrales (corteza piriforme, amígdala) que intervienen en la percepción de los olores reales. Esta observación dice mucho sobre cómo se representan los significados léxicos en el cerebro y está en línea con otros estudios a favor de una teoría actual que sugiere que la representación neural del lenguaje incorpora información sensorial y motora procedente de las experiencias corporales y que esta información es *parte* del propio significado. Así, los trabajos de Friedmann Pulvermüller y sus colaboradores del *Medical Research Center* de Cambridge y otros centros muestran que al leer un verbo de acción como *to pick* (coger) se activan, además de las áreas del lenguaje, las zonas motoras que representan a la mano; los verbos como *to kiss* (besar) activan las áreas del rostro, y verbos como *to kick* (chutar), las áreas del pie (Hauk et al., 2004; Pulvermüller y Fadiga, 2010; Pulvermüller et al., 2005). Todos estos son claros ejemplos de que conocer el *dónde* de las activaciones cerebrales proporciona pistas sobre el *cómo* de los procesos mentales y su naturaleza íntima, y ése es el camino para los próximos años. En el recuadro 1-3 se brinda un ejemplo más detallado, referente a la percepción del lenguaje (v. Material web, Animaciones y videos, Avances futuros sobre el cerebro).

¿Qué aporta la psicología cognitiva a la neurociencia?

De forma recíproca, la psicología cognitiva enriquece y guía a la neurociencia en el planteamiento de las cuestiones pertinentes que deben ser abordadas y respondidas, a la vez que contribuye a la interpretación teórica de los datos que se obtienen. La neurociencia cognitiva no es el mero estudio anatómico y fisiológico del cerebro, sino que busca encontrar la base material de los procesos cognitivos y emocionales que

Recuadro 1-3. Percepción del lenguaje

- La percepción del lenguaje es un ejemplo de que el *dónde* puede informar sobre el *cómo* de los procesos mentales. Desde la década de 1950 se han planteado varias teorías acerca de cómo percibimos el habla humana. El desafío no es simple, porque los experimentos revelan unas propiedades peculiares, distintas de la percepción de otros sonidos, y que el paso perceptivo desde la onda acústica a nuestras representaciones de los fonemas encierra una asombrosa complejidad. Entre las primeras explicaciones, se propuso la denominada *teoría motora de la percepción del habla*, que ha ido sufriendo altibajos a lo largo de las décadas. El hecho de que seamos capaces de percibir el mismo fonema a partir de señales acústicas enormemente variables y sin ningún rasgo físico común, podría deberse, según esta explicación, a que nuestro cerebro las «traduce» a representaciones motoras de cómo fueron creadas en la garganta del hablante. A fin de cuentas, todo *oyente*, o perceptor del lenguaje es, al mismo tiempo, un *hablante* o productor del mismo lenguaje, y posee los mecanismos necesarios para ello. De acuerdo con la *teoría motora*, mientras el oyente percibe el lenguaje estaría empleando parte de la misma maquinaria neural que usa en la producción (motora) del lenguaje. Esto explicaría su extraordinaria eficiencia perceptiva, inalcanzable para los ordenadores actuales.
- Los datos recientes aportados por las técnicas de neuroimagen, como la PET o la RMf, respaldan esta vieja hipótesis. Una serie de estudios muestra que cuando escuchamos habla humana, incluso en forma de monosílabos sin sentido, además de las áreas cercanas a la corteza auditiva, se activan paralelamente otras áreas de la corteza frontal responsables de la producción del habla –la denominada área de Broca y regiones próximas. Es decir, para percibir usamos áreas de la producción. Estas zonas motoras desempeñan un *papel clave* en los procesos perceptivos porque, si se interfiere artificialmente su funcionamiento, la percepción del lenguaje se resiente. Esto se consigue a través de la técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT), que permite estimular magnéticamente la corteza cerebral a través del cráneo de forma no invasiva. En determinadas frecuencias, esta estimulación puede bloquear o interferir la actividad de la zona diana y, de este modo, es posible observar sus efectos funcionales (que son similares a los de una lesión pasajera e inocua); en otras frecuencias, la estimulación puede potenciar la acción de esa zona. Es de destacar que, además de su valor para la investigación, la técnica EMT promete aplicaciones muy interesantes de carácter clínico.
- Éste es un ejemplo obvio de que conocer el *dónde* –activación de las áreas cerebrales motoras– ayuda a entender el *cómo* de los procesos mentales: algunos de los mecanismos que intervienen en la percepción del lenguaje son de naturaleza motora.

operan en el funcionamiento de nuestras vidas. En ese sentido, la psicología cuenta con un arsenal de herramientas y un valioso conjunto de observaciones y modelos teóricos que intentan explicar la actividad mental y la conducta humana. Si la frenología fracasó como intento de avance en la comprensión del cerebro y sus funciones, fue –evidentemente– porque su método era acientífico; pero una razón adicional es que sus conceptos psicológicos eran totalmente ingenuos, alejados de cualquier ciencia psicológica. En su libro *The new phrenology*, el profesor William Uttal destaca la importancia de contar con una buena teoría psicológica para aproximarse al estudio de las funciones cerebrales. También alerta, sea dicho de paso, con respecto al peligro de una «nueva frenología», si se cae en un excesivo localizacionismo que olvide la unidad dinámica del cerebro y la mente.

> En definitiva, es indispensable contar con la contribución de la psicología científica para ser capaces de formular preguntas correctas e interesantes y, al mismo tiempo, responderlas enmarcando conceptualmente los datos que ofrece la neurociencia.

Las imágenes funcionales, los registros electrofisiológicos y las observaciones neurocientíficas en su conjunto necesitan ser explicadas y relacionadas dentro de una teoría coherente que, a su vez, sea fuente de nuevas hipótesis verificables. De lo contrario, sólo se dispondría de un conjunto disperso de datos a la espera de su unificación e integración teórica. En este proceso hay que aprovechar todos los conocimientos brindados por la psicología cognitiva. Se trata, desde luego, de un enfoque sinérgico que va más allá de la simple suma de dos disciplinas que convergen. Como ejemplo de una cuestión de gran calado en la psicología cognitiva de la década de 1980 y años siguientes, véase: Material web. Contenido complementario. ¿Es la mente modular?

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Cobb M. Timeline: exorcizing the animal spirits: Jan Swammerdam on nerve function. Nat Rev Neurosci 2002;3:395-400.

Coltheart M. Brain imaging, connectionism, and cognitive neuropsychology. Cogn Neuropsychol 2004;21:21-5.

D'Ausilio A, Craighero L, Fadiga L. The contribution of the frontal lobe to the perception of speech. J Neurolinguist 2011; en prensa.

Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. Nat Rev Neurosci 2010;11:201-11.

De Carlos JA, Borrell J. A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience. Brain Res Rev 2007;55:8-16.

Forstmann BU, Wagenmakers EJ, Eichele T et al. Reciprocal relations between cognitive neuroscience and formal cognitive models: opposites attract? Trends Cogn Sci 2011; 15:2272-9.

Geschwind DH, Konopka G. Neuroscience in the era of functional genomics and systems biology. Nature 2009 15;461:908-15.

González J, Barros-Loscertales A, Pulvermüller F et al. Reading cinnamon activates olfactory brain regions. Neuroimage 2006;32:906-12.

Green AM, Kalaska JF. Learning to move machines with the mind. Trends Neurosci 2011;34:61-75.

Harley TA. Does cognitive neuropsychology have a future? Cogn Neuropsychol 2004;21:3-16.

Hauk O, Johnsrude I, Pulvermüller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. Neuron 2004;41:301-7.

Henson R. What can functional neuroimaging tell the experimental psychologist? Q J Exp Psychol A 2005;58:193-233.

Jacobs J, Kahana MJ. Direct brain recordings fuel advances in cognitive electrophysiology. Trends Cogn Sci 2010;14:162-71.

Kerr JN, Denk W. Imaging in vivo: watching the brain in action. Nat Rev Neurosci 2008;9:195-205.

Krack P, Hariz MI, Baunez C et al. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? Trends Neurosci 2010;33:474-84.

Piccolino M, Bresadola M. Drawing a spark from darkness: John Walsh and electric fish. Trends Neurosci 2002;25:51-7.

Pulvermüller F, Shtyrov Y, Ilmoniemi R. Brain signatures of meaning access in action word recognition. J Cogn Neurosci 2005; 17:884-92.

Raichle ME. Two views of brain function. Trends Cogn Sci 2010;14: 180-90.

Sotelo C. Viewing the brain through the master hand of Ramón y Cajal. Nat Rev Neurosci 2003;4:71-7.

Wilson SM, Saygin AP, Sereno MI, Iacoboni M. Listening to speech activates motor areas involved in speech production. Nat Neurosci 2004;7:701-2.

Ziemann U. TMS in cognitive neuroscience: virtual lesion and beyond. Cortex 2010;46:124-7.

Revisiones

Albright TD, Jessell TM, Kandel ER, Posner MI. Neural science: a century of progress and the mysteries that remain. Neuron 2000;25 Suppl:S1-55.

Barrett LF. The future of psychology: connecting mind to brain. Perspect Psychol Sci 2009;4:326-39.

Cercós Navarro J. Cajal en Europa. Rev Ptsol 2002;35:481-6.

Clower WT. The transition from animal spirits to animal electricity: a neuroscience paradigm shift. J Hist Neurosci 1998;7:201-18.

Finger S. Paul Broca (1824-1880). J Neurol 2004;251:769-70.

Freemon FR. Galen's ideas on neurological function. J Hist Neurosci 1994;3:263-71.

Green CD. Where did the ventricular localization of mental faculties come from? J Hist Behav Sci 2003;39:131-42.

Hyman SE. Can neuroscience be integrated into the DSM-V? Nat Rev Neurosci 2007;8:725-32.

Kitayama S, Uskul AK. Culture, mind, and the brain: current evidence and future directions. Annu Rev Psychol 2011;62:419-49.

Libet B. Reflections on the interaction of the mind and brain. Prog Neurobiol 2006;78:322-6.

Pulvermüller F, Fadiga L. Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. Nat Rev Neurosci 2010;11:351-60.

Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:765-72.

Redolar D. Neurociencia: la génesis de un concepto desde un punto de vista multidisciplinar. Rev Psiquiatría Fac Med Barna 2002;29(6): 346-52.

Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. Neurosci Biobehav Rev 2011;35:516-36.

Spence C. Cognitive neuroscience: searching for the bottleneck in the brain. Curr Biol 2008;18:R965-8.

Sourkes TL. Introduction: Neuroscience in the Nobel perspective. J Hist Neurosci 2006;15:301-17.

Yarkoni T, Poldrack RA, Van Essen DC, Wager TD. Cognitive neuroscience 2.0: building a cumulative science of human brain function. Trends Cogn Sci. 2010;14:489-96.

Libros

Bears BJ, Gage NM. Cognition, brain and consciousness. Amsterdam: Elsevier, 2010.

Bear MF, Connors B, Paradiso M. Neurociencia. La exploración del cerebro. Barcelona: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Blackmore S. Conversaciones sobre la conciencia. Madrid: Paidós, 2010 (orig. 2005).

Damasio A. El error de Descartes. Barcelona: Crítica, 2006 (orig. 2005).

Damasio A. El cerebro creó al hombre. Barcelona: Destino, 2010 (orig. 2010).

Darwin C. Autobiografía. Pamplona: Laetoli, 2009 (orig. 1887).

Descartes R. Discurso del método. Madrid: Espasa Calpe, 1976 (orig. 1637).

Descartes R. Meditaciones metafísicas. Pasiones del alma. Barcelona: Folio, 2000 (orig. 1641).

Finger S. Origins of neuroscience. A history of exploration into brain function. New York: Oxford University Press, 1994.

Finger S. Minds behind the brain. A history of the pioneers and their discoveries. Oxford: Oxford University Press, 2000.

González J. Breve historia del cerebro. Barcelona: Crítica, 2010.

Gross CG. Brain, memory and vision. Tales in the history of neuroscience. Cambridge: MIT Press, 1998.

Kandel ER. En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Buenos Aires: Katz, 2007 (orig. 2007).

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de neurociencia. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2001 (orig. 2001).

Purves D. Neurociencia. 3ª ed. rev. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010.

Ramón y Cajal S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Tomo I. Madrid: Moya, 1899.

Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida. Madrid: Pueyo, 1923 (orig. 1917).

Redolar D. El cerebro cambiante. Barcelona: Editorial UOC, 2012.

Searle J. El misterio de la conciencia. Barcelona: Paidós, 2000.

Uttal WR. The new phrenology: the limits of localizing cognitive processes in the brain. Cambridge: The MIT Press, 2001.

Valenstein ES. The war of the soups and the sparks. New York: Columbia University Pres, 2005.

Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience. Hove and New York: Psychology Press, 2010.

Neuronas y comunicación neural

2

R. Miranda García, L. J. Santín Núñez, D. Redolar Ripoll y A. Valero Cabré

Resumen conceptual

- ✓ La unidad estructural y funcional del cerebro son las neuronas y las células gliales. Se calcula que existen alrededor de 100 billones de neuronas en el sistema nervioso humano y unas 10 veces más de células gliales. Las neuronas son unas células especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con gran especificidad y exactitud, permitiendo la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas. Para ello, las células nerviosas deben tener propiedades químicas y eléctricas determinadas, que puedan posibilitar los procesos de transmisión de la información.
- ✓ Puede decirse que el cerebro humano es más complejo que una galaxia repleta de estrellas: se estima que un cerebro humano adulto contiene entre 100 y 500 trillones de conexiones. Préstese atención, por un momento, a esta descomunal y vasta cuantificación. En 1998, el astrónomo Paul S. Butterworth estimó en 100 billones las estrellas de nuestra galaxia. Con trillones de conexiones sinápticas entre las células del cerebro, las posibilidades son ingentes.
- ✓ Por otro lado, las células gliales se encargan, sobre todo, de regular el ambiente interno del sistema nervioso y de ayudar en los procesos comunicación entre las neuronas. Son células que constituyen el principal soporte estructural de las neuronas, participan activamente durante los procesos de desarrollo y formación del cerebro, parecen desempeñar un papel importante en el aporte nutricional de las neuronas a través de la circulación sanguínea, participan en los mecanismos de defensa inmunológica y en los procesos de reparación y regeneración nerviosa después de una lesión, participan en el mantenimiento del equilibrio químico en el interior del cerebro, separan y aíslan las células nerviosas, recubren partes de éstas para acelerar los procesos de comunicación neuronal, etcétera.
- ✓ A lo largo de este capítulo se analizarán las principales características de las células que componen el sistema nervioso humano, estudiando sus propiedades, las dinámicas que se generan y los procesos de comunicación que se establecen.

Objetivos de aprendizaje

- Describir las principales partes de una neurona desde el punto de vista estructural y funcional.
- Conocer las principales células gliales del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico.
- Comprender la implicación funcional de las células gliales en el contexto del funcionamiento global del sistema nervioso.
- Definir qué es una red neural y conocer las variables que la definen.
- Entender las implicaciones que suponen una organización del tejido nervioso en redes neurales.
- Entender la naturaleza del procesamiento de la información en el sistema nervioso.
- Conocer los diferentes tipos de comunicación entre las células que conforman el sistema nervioso.
- Conocer las diferentes sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras, señalando sus principales características.

NEURONA Y CÉLULAS GLIALES

Como se ha comentado en el resumen conceptual del capítulo, las neuronas son células especializadas que reciben, procesan y transmiten la información con gran especificidad y exactitud, permitiendo la comunicación entre diferentes circuitos y sistemas. Para ello, estas células nerviosas deben tener propiedades químicas y eléctricas determinadas que puedan posibilitar los procesos de transmisión de la información. Se conjugan, por lo tanto, dos tipos de señales: *a)* los mecanis-

mos eléctricos de comunicación y señalización que sirven para transmitir la información de una parte a otra dentro de la misma neurona (potenciales locales y potencial de acción), y b) los mecanismos químicos que son utilizados para transmitir la información entre células diferentes (liberación de la sustancia trasmisora o neurotransmisor). En relación con su estructura interna, se ha podido comprobar que las neuronas tienen los mismos elementos y la misma información genética que el resto de las células del organismo, además de llevar a cabo las funciones básicas celulares al igual que sucede en las células hepáticas o las musculares, por ejemplo. No obstante, se trata de células que tienen requerimientos energéticos muy elevados. ¿cuántas veces hemos oído que el cerebro gasta más energía que cualquier otra parte de nuestro cuerpo?: El cerebro utiliza el 20% del total del oxígeno corporal y una fracción comparable de glucosa. No obstante, las reservas energéticas en el cerebro son limitadas y resulta de cardinal importancia asegurar su aporte de una forma continua.

¡ A pesar de que las neuronas comparten elementos comunes con otras células [fundamentalmente relacionados con el cuerpo celular], son distintivas por su forma y tamaño, por su actividad metabólica y por su grado inusual de polarización.

Neuronas

Se calcula que existen alrededor de 100 billones de neuronas en el sistema nervioso humano. Hay neuronas de diferentes formas y tamaños; no obstante, todas comparten características estructurales comunes. En la mayoría de las neuronas pueden distinguirse tres partes (fig. 2-1):

- El soma (o pericarion).
- El axón.
- Las dendritas.

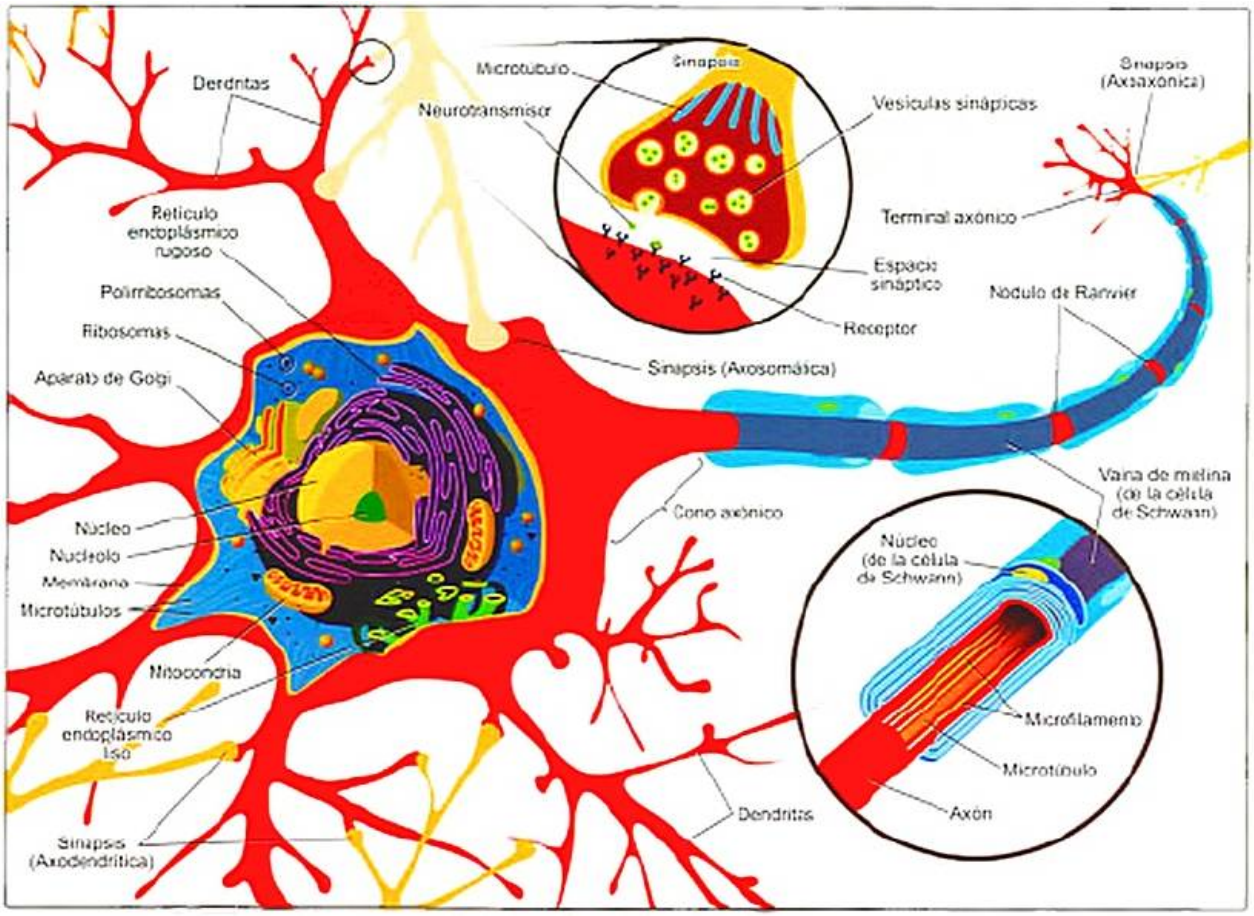


Figura 2-1. Representación de una neurona con un axón mielinizado. En la imagen se representan las diferentes partes de una neurona. El soma, o pericarion, contiene la maquinaria para la transcripción, la traducción y el procesamiento posterior de las proteínas. El cuerpo de las neuronas contiene, además, diferentes orgánulos como el aparato de Golgi, las mitocondrias, el retículo endoplasmático liso y rugoso), endosomas, estructuras del citoesqueleto, lisosomas, perixomas, etc. Se trata del centro metabólico en el que se fabrican las moléculas y se realizan las actividades fundamentales para mantener la vida y las funciones de la célula nerviosa. De forma añadida, el soma contiene el núcleo de la célula y en éste se encuentra el nucléolo que es donde se fabrican las proteínas ribonucleares que conformarán a los ribosomas. En la figura se muestra cómo en su parte más distal el axón se divide y ramifica; en el extremo de las ramificaciones, se encuentran pequeños engrosamientos llamados botones terminales. Asimismo, se muestran las ramificaciones dendríticas que emergen del cuerpo celular.

El *soma*, o cuerpo celular, es el centro metabólico en el que se fabrican las moléculas y se realizan las actividades fundamentales para mantener la vida y las funciones de la célula nerviosa. El soma contiene el núcleo de la célula; en el núcleo se encuentran el nucléolo y los cromosomas. El *nucléolo* es la fábrica de ribosomas (estructuras relacionadas con la síntesis de proteínas). Los cromosomas son cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contienen la información genética del organismo (Fig. 2-2). Los ácidos nucleicos son grandes moléculas formadas por nucleótidos, que desarrollan una función esencial en la transmisión de la información genética, posibilitando, en última instancia, la formación de nuevas proteínas (v. Material web. Contenido complementario. Información genética).

El cuerpo de las neuronas suele ser de mayor tamaño en comparación con otras células del sistema nervioso y es rico en orgánulos. La *envoltura nuclear* se conforma en un continuo con otras porciones del retículo endoplasmático y con otras membranas del aparato vacuolar. Dicha envoltura queda interrumpida por poros de 70 nm a través de los cuales se da un intercambio de ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas entre el citoplasma contiguo y el núcleo. El *retículo endoplasmático rugoso* de las neuronas (denominado de esta manera por el ingente número de ribosomas que tiene adheridos) genera dife-

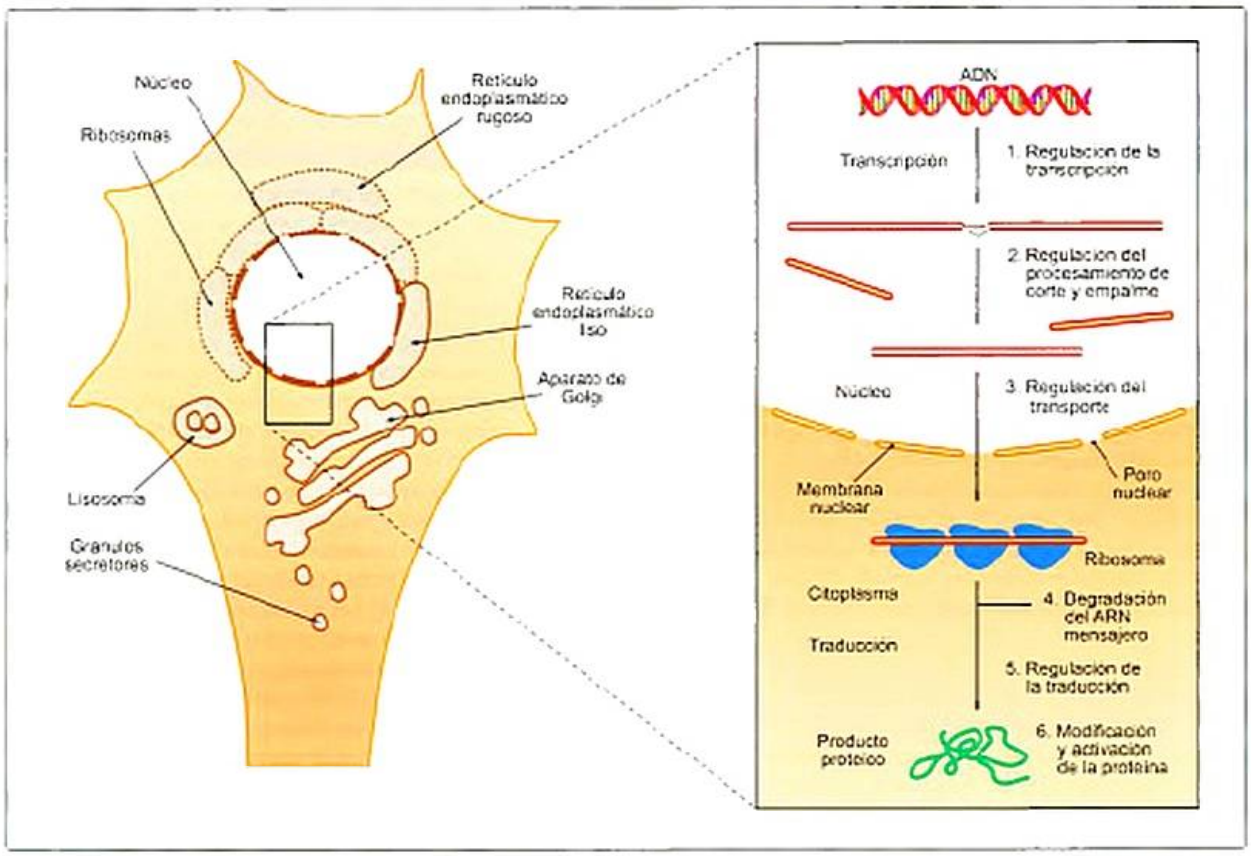


Figura 2-2. Estructura de una neurona y síntesis de proteínas. El ADN de las neuronas se encuentra situado en el núcleo celular, mientras que la maquinaria para la síntesis de proteínas se halla en el citoplasma. El proceso de transcripción consiste en sintetizar una molécula de ARN (ácido ribonucleico) sobre un molde de ADN. Como resultado de este proceso, obtendremos una molécula de ARN mensajero que es complementaria a la secuencia específica del gen de una de las dos cadenas de la molécula de ADN. El transcrito primario se modifica de forma previa a la traducción. Mediante un proceso de «corte y empalme» se eliminan las secuencias intercaladas no codificantes (intrones) y se unen los exones. El transcrito de ARN se modifica inicialmente mediante la adición de una caperuza de 7-metil-guanosina (7mG) en el extremo 5' y de una cola de poli A en el extremo 3'. Estas modificaciones son esenciales para que el transcrito de ARN pueda seguir siendo procesado y pueda ser trasportado al citoplasma celular que es donde se pondrá en marcha la traducción. La secuencia de nucleótidos que conforman el pre-ARN mensajero puede modificarse antes de la traducción (edición del ARN). Principalmente, se han estudiado dos tipos diferentes de mecanismos de edición del ARN: edición por inserción/deleción y edición por sustitución. Una vez ya tenemos transcrita en el ARN la información contenida en los genes, debemos «traducirla» a polipéptidos siguiendo las reglas del código genético. La síntesis de la proteína se lleva a cabo en los ribosomas. Mediante un intrincado mecanismo enzimático, los ARN de transferencia van incorporando los aminoácidos especificados por la secuencia lineal de codones del ARN mensajero. En la neurona la regulación de la expresión génica puede llevarse a cabo en diferentes niveles. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un control transcripcional del ADN (1). También es posible la regulación a partir del transcrito primario de ARN mediante un control del procesamiento del ARN (2). Otro nivel donde se puede llevar a cabo la regulación de la expresión génica es en el trasporte del mensajero al citoplasma de la neurona (3). Una vez allí, se puede regular la degradación de los mensajeros (4) y se puede implementar un control traduccional (5). Finalmente, también se podrían llevar a cabo controles en la actividad proteica (6).

rentes productos de tipo proteico como, por ejemplo, los neuropéptidos o las proteínas de membrana. Por su parte el *retículo endoplasmático liso* (sin ribosomas adheridos) está implicado en la síntesis de lípidos y esteroides, así como en el procesamiento de proteínas por glucosilación, entre otras funciones como, por ejemplo, la regulación del calcio intracelular. El *aparato de Golgi* se ubica adyacente al núcleo y al centrosoma. Esta estructura membranosa agranular se encuentra muy desarrollada en las neuronas, dado el alto nivel de producción y de procesamiento de proteínas. Con cada segmento del aparato de Golgi se asocian un gran número de vesículas. En términos generales, podemos decir que su función principal es la de empaquetar a las proteínas en vesículas para ser transportadas a diferentes localizaciones dentro de la neurona. Las *mitocondrias* constituyen el centro de la respiración y de la fosforilación oxidativa en las neuronas. De forma añadida, estos orgánulos parecen estar implicados en otras funciones como la síntesis proteica y la regulación de la muerte celular. Los *lisosomas* son los responsables de la degradación de los productos de desecho. Se trata de un tipo de orgánulo especialmente abundante en las neuronas, donde se puede encontrar en varios estadios de desarrollo. Como otras células, las neuronas también cuentan con un citoesqueleto que les da consistencia y les proporciona un mecanismo de transporte de moléculas en su interior. Este es el responsable de la distribución asimétrica de los orgánulos y de la conformación de una matriz intracelular que determina la forma de la neurona. En las células nerviosas, el *citoesqueleto* está conformado por tres tipos de filamentos: los microtúbulos (25 nm de diámetro), los neurofilamentos (10 nm de diámetro) y los microfilamentos (3-7 nm de diámetro).

El *axón* es una única prolongación larga que sale del soma. El diámetro de los axones varía entre 0,2 y 25 µm. Su principal función es la de conducir información codificada de forma eléctrica (potenciales de acción), permitiendo, de esta manera, que la información pueda viajar desde el soma hasta el final del axón. En su parte más distal se divide y ramifica y, en el extremo de las ramificaciones, se encuentran pequeños engrosamientos denominados *botones terminales*. Estos botones tienen la función de secretar determinadas sustancias, denominadas neurotransmisores. Las *vainas de mielina* son membranas plasmáticas que rodean el axón de forma concéntrica. Dichas membranas se origina y forman parte de dos tipos de células gliales que se verán en el siguiente apartado (los oligodendrocitos en el sistema nervioso central [SNC] y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico [SNP]). Un oligodendrocito es capaz de producir vainas de mielina en diferentes segmentos de diversos axones, mientras que una célula de Schwann produce una única vaina de mielina para un segmento de un axón. Los segmentos de los axones que están recubiertos de mielina se denominan *internodos*, mientras que los que quedan al descubierto se denominan *nodos de Ranvier*. La mielina es un aislante eléctrico, con lo que facilita la conducción a lo largo del axón. En los axones mielinizados, la membrana excitable es expuesta al espacio extracelular solo en los nodos de Ranvier (que es donde se localizan los canales de sodio dependientes de voltaje). Cuando se excita la membrana del axón en el nodo, el circuito local generado no puede fluir a través de la vaina debido a su alta resistencia y fluye hacia adelante para despolarizar la membrana en el siguiente nodo (se trata de la denominada *conducción saltatoria*). La baja capacitancia de las vainas de mielina posibilita un menor gasto energético necesario para despolarizar la membrana axónica que se encuentra entre dos nodos, lo cual contribuye a un aumento de la velocidad de conducción del potencial. El número de capas de mielina es proporcional al diámetro del axón, de manera que los axones con diámetros muy pequeños no suelen estar mielinizados. La conducción de los potenciales de acción en este tipo de axones es mucho más lenta. De todas formas, la oligodendroglía lleva a cabo una función protectora de estos axones no mielinizados en tanto que los mantiene fijos. Lo mismo ocurre en el SNP, las células de Schwann también dan soporte y protección a los axones amielínicos.

Es necesario tener presente que en las células nerviosas, la mayoría de las proteínas se sintetizan en el cuerpo neuronal. Algunas de estas proteínas como, por ejemplo, neuropéptidos, enzimas implicados en la biosíntesis de neurotransmisores y componentes de las membranas de las vesículas sinápticas, se necesitan en el axón. Por otro lado, los axones pueden alcanzar largas extensiones, dejando distancias considerables entre el soma y el botón terminal. Teniendo en cuenta estos dos aspectos, la necesidad de un mecanismo de transporte entre el soma y el axón salta a la vista. De hecho, la estructura del citoesqueleto del axón posibilita diferentes tipos de transporte. En primer lugar, existe un tipo de transporte axónico rápido (de aproximadamente 400 mm por día) que desplaza los orgánulos membranosos hacia los terminales axónicos (transporte anterógrado) y de vuelta hacia el cuerpo de la neurona (transporte retrógrado). En segundo lugar, las neuronas cuentan con un tipo de transporte axónico más lento (de aproximadamente 14 mm por día) que desplaza proteínas del citoesqueleto y proteínas citosólicas sólo en dirección anterógrada (del cuerpo de la neurona hacia el terminal).

El término *dendrita* proviene de la palabra *dendron*, que en griego significa *árbol*; de hecho, las dendritas de las neuronas se dividen como las ramas de un árbol. Las dendritas son ramificaciones que salen del cuerpo celular o soma, cuya principal función es la de recibir información de otras neuronas; contienen las espinas dendríticas, que son unas pequeñas protuberancias que aumentan el tamaño de la superficie receptora de la neurona (Fig. 2-3). Las dendritas son ricas en microtúbulos y microfilamentos. Una parte del ARN mensajero neuronal es transportado a las dendritas para poner en marcha procesos de síntesis y procesamiento proteico en respuesta a la actividad sináptica.

> Una neurona prototípica presenta tres regiones morfológicamente definidas: el soma, las dendritas y el axón con los terminales presinápticos. El soma o pericarion constituye el centro metabólico de la neurona y contiene la maquinaria necesaria para la síntesis de proteínas. Las dendritas contienen especializaciones postsinápticas (principalmente en las espinas), con lo que constituyen la principal región de la neurona para la recepción de las señales. El axón contiene los terminales presinápticos y la maquinaria para la liberación de las sustancias transmisoras, con lo que desempeña un papel cardinal para transmitir las señales a otras neuronas.

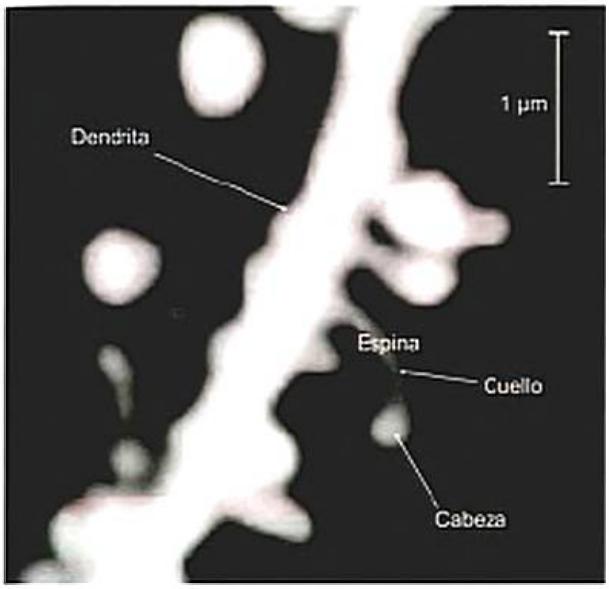


Figura 2-3. Espinas de una dendrita de una neurona estriatal. En la imagen se muestra las principales partes de una espina dendrítica (cabeza y cuello). Las regiones postsinápticas de las dendritas se emplazan a lo largo de los procesos principales (tallos dendríticos, aunque con mayor frecuencia se dan en las espinas dendríticas. Tanto su estructura como su número resultan altamente dinámicos y va modificandose en función de la actividad neural. Se cree que las dinamicas acaecidas en las espinas dendríticas podrían reflejar modificaciones en la función sináptica que podrían subyacer como sustrato a procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria.

Las neuronas son las células más polimórficas del cuerpo y se pueden clasificar según sus características morfológicas, su localización, la sustancia transmisora que utilizan y según su función, entre otras. A lo largo de este capítulo iremos describiendo las características de las neuronas ligadas a la neurotransmisión y a renglón seguido atenderemos a su forma y su función. A grandes rasgos, según sus *características morfológicas* se distinguen neuronas unipolares, bipolares y multipolares. Las *neuronas unipolares* son las neuronas más simples, dado que del soma sale una sola prolongación que se puede ramificar. Una de las ramificaciones sirve de axón, y las demás funcionan como estructuras dendríticas de recepción. Son neuronas que no tienen dendritas que salgan del soma. En mamíferos, un tipo de célula unipolar son las denominadas neuronas seudomonopolares, seudounipolares o neuronas en «T» (Fig. 2-4). Estas neuronas son de tipo sensorial: la arborización que queda fuera del SNC constituye las dendritas. Un segundo tipo son las *neuronas bipolares*. Del cuerpo celular de esta clase de neuronas salen dos prolongaciones. En algunas ocasiones es difícil saber cuál de las prolongaciones es el axón y cuáles constituyen las dendritas. Sin embargo, desde un punto de vista funcional, las dendritas están especializadas en recibir información de otras neuronas, y el axón, en conducir esta información en forma de impulsos nerviosos hasta los botones terminales. Estas neuronas se encuentran principalmente en los sistemas sensoriales, como es el caso de las células bipolares de la retina. En tercer lugar, están las *neuronas multipolares*. Se trata del tipo más común de neuronas en el sistema nervioso de los vertebrados. Del soma de este tipo de neuronas salen el axón y varias ramificaciones dendríticas. Según la longitud del axón, se clasifican en tipo Golgi I y tipo Golgi II. Las de Golgi I son neuronas multipolares con el axón largo, como las células piramidales (Fig. 2-5) y las células de Purkinje (Fig. 2-6 A), mientras que las de tipo II son de axón corto, como las células granulares (Fig. 2-6 B).

De forma genérica, según su *función* es posible distinguir entre tres tipos de neuronas claramente diferenciados: neuronas sensoriales, neuronas motoras e interneuronas. Las *neuronas sensoriales* conducen la información desde la periferia hasta el SNC, por lo que podemos decir que constituyen las fibras aferentes al SNC. Normalmente, este tipo de neuronas presenta las características morfológicas de una neurona seu-

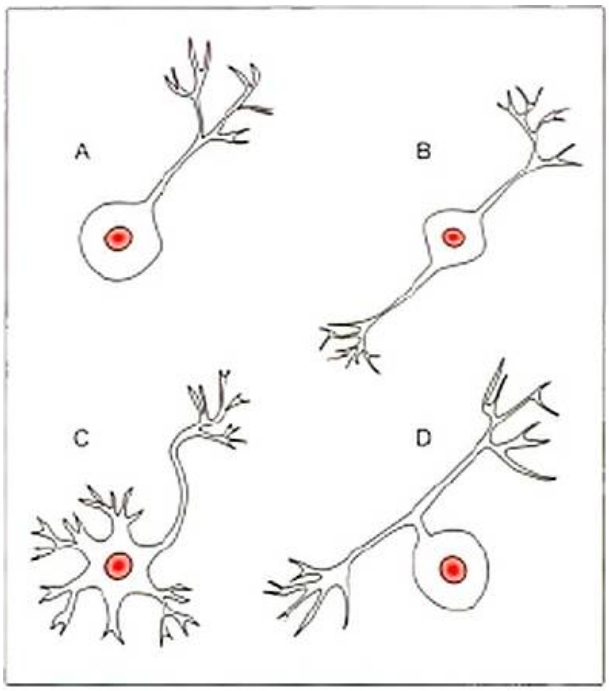


Figura 2-4. Clasificación de las neuronas según la polaridad. En la imagen se representan cuatro tipos de neuronas que se pueden clasificar en función de la cantidad de procesos que emergen del soma. La neuronas **A** y **D** son neuronas unipolares, en tanto que del soma emerge un solo proceso. La diferencia entre ambas radica en que en la neurona **D** dicho proceso se bifurca, por lo que también se la denomina neurona seudomonopolar o neurona en forma de «T». Durante el desarrollo, los dos procesos de estas neuronas seudomonopolares se fusionan y emergen del cuerpo como un solo proceso que presenta dos segmentos funcionalmente diferentes. La neurona **B** es una neurona bipolar, dado que del soma emergen dos procesos en sentidos opuestos: el axón y el proceso dendrítico. La neurona **C** es una neurona multipolar, pues de su soma surgen múltiples procesos dendríticos y un axón. Dentro de las neuronas multipolares, es posible distinguir dos tipos: aquellas que presentan un proceso axonal muy largo que proyecta a largas distancias (neurona multipolar de Golgi I) y aquellas que presentan un proceso axonal mucho más corto que proyecta localmente (neurona multipolar de Golgi II). Un ejemplo de las neuronas de Golgi I lo constituyen las neuronas piramidales, las células de Purkinje y las neuronas del asta anterior de la médula espinal. Por otro lado, como ejemplo de las neuronas de Golgi II destacan las neuronas granulares.

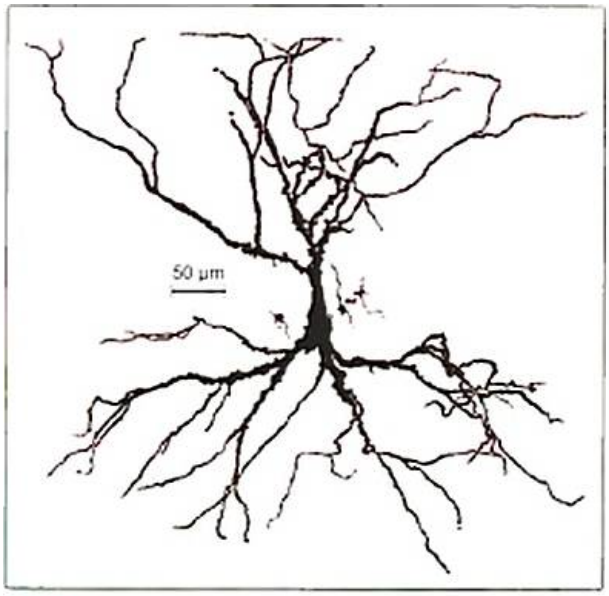


Figura 2-5. Las células piramidales presentan un cuerpo celular triangular y las dendritas emergen de la base (dendritas basales) y del vértice apical (dendritas apicales). Se trata de un tipo de células que podemos encontrar en el hipocampo y en la corteza cerebral. En la imagen se muestran unas pequeñas protuberancias a lo largo de las dendritas que constituyen las principales regiones postsinápticas: las espinas dendríticas. Los terminales axónicos presinápticos establecen contacto con dichas espinas, cuya estructura y número puede presentar gran dinamismo, modificándose en función de la actividad neuronal. Algunos investigadores sugieren que la dinámica de las espinas dendríticas podría constituir el sustrato para procesos como el aprendizaje y la memoria.

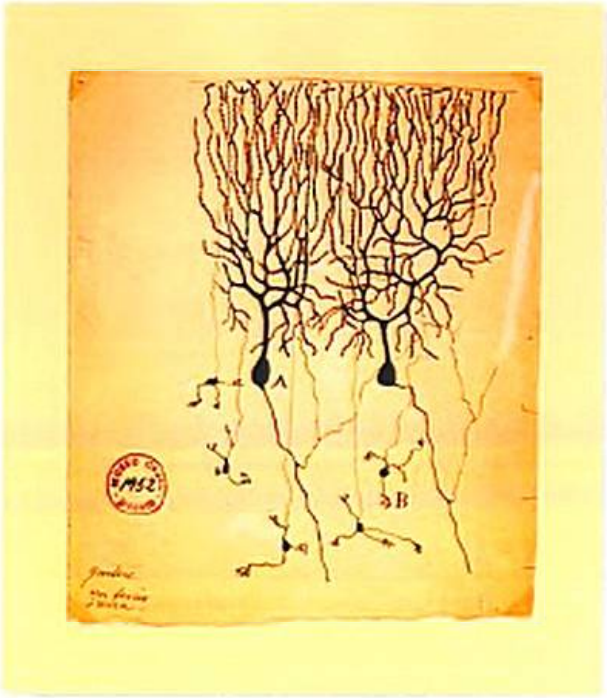


Figura 2-6. Clasificación de las neuronas según la polaridad. Dibujos realizados por Santiago Ramón y Cajal (1899) de células de Purkinje (A) y de células granulares (B).

dernonopolar. Las *neuronas motoras* conducen información desde el SNC hasta la periferia (músculos y glándulas), por lo que podemos decir que constituyen las fibras eferentes del SNC (fig. 2-7). Desde el punto de vista morfológico suelen ser neuronas multipolares Golgi I. Por último, las *interneuronas* constituyen el tipo neuronal más abundante, que está constituido por todas aquellas neuronas que no pertenecen al tipo de las sensoriales ni de las motoras. Se trata del tipo de neuronas más numeroso, pudiéndose dividir en dos clases: interneuronas de proyección e interneuronas locales. Estas últimas presentan axones cortos y se encargan de conectar neuronas entre sí en circuitos locales, mientras que las de proyección cuentan con axones más largos para poder transmitir las señales de una región a otra del cerebro, recorriendo distancias considerables.

Como se verá en apartados posteriores, la capacidad de comunicación entre las neuronas se da gracias a la generación y trasmisión de señales eléctricas. La potencialidad para originar señales eléctricas se debe a las particulares propiedades que presentan las membranas celulares de las neuronas. Las neuronas utilizan dichas señales eléctricas para comunicarse entre sí, dado que sus membranas son capaces de transformar estas señales de forma que puedan ser trasmitidas a otras neuronas. Los contactos funcionales entre las neuronas se denominan *sinapsis*. El espacio extracelular que separa físicamente a las dos neuronas que establecen contacto se denomina espacio o *hendidura sináptica*. Gracias a las sinapsis, las neuronas se activan, se inhiben o sufren modificaciones de su actividad. La mayoría de los contactos sinápticos en el sistema nervioso de los mamíferos son de naturaleza química, de forma que se libera una sustancia química, denominada sustancia neurotransmisora, desde el botón axónico de una neurona para que se una en sitios especializados de otra neurona, denominados receptores postsinápticos. Las neuronas que liberan el neurotransmisor se denominan neuronas presinápticas, mientras que las neuronas que reciben la información (es decir, el neurotransmisor se une a ellas en los receptores) se denominan neuronas postsinápticas. Obviamente, las neuronas postsinápticas pueden convertirse en presinápticas si, a su vez, transmiten información a otras (es

Figura 2-7. Aferencias y eferencias del sistema nervioso central (SNC). En la imagen se han representado las aferencias al SNC y las eferencias del SNC en relación con la función neuronal (neuronas sensoriales y motoras).

decir, si liberan la sustancia transmisora desde sus terminales axónicos). En el capítulo 6 se abordarán nuevamente estos conceptos, relacionándolos con los mecanismos de plasticidad cerebral.

A grandes rasgos, puede afirmarse que cuando una neurona (la neurona presináptica) se activa, libera al exterior (a la hendidura sináptica) una sustancia química. Este neurotransmisor se difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica y se une a un receptor de la neurona con la que establece contacto (la neurona postsináptica). La unión entre el neurotransmisor y el receptor es específica, de modo que el primero «encaja» en el segundo como si se tratase de una llave y una cerradura. ¿Qué hacen las llaves al unirse a la cerradura? La respuesta a esta cuestión resulta muy simple: abrir la puerta. Pues en el caso de la neurona postsináptica sucede algo parecido, se abren *puertas*. En la membrana de las neuronas existen unas proteínas especiales que la atraviesan. En algunos casos la estructura tridimensional de dichas proteínas forma un canal central con una compuerta (estas proteínas se denominan canales iónicos). Dicha compuerta puede estar cerrada. Ocurre que el receptor para la sustancia transmisora se encuentra acoplado al canal iónico, de manera que al unirse el neurotransmisor se genera un cambio conformacional de la proteína, permitiendo que el canal se abra y dejando paso a unas partículas cargadas eléctricamente denominadas iones. En este caso, se dice que se produce una modificación en la permeabilidad de la membrana postsináptica, como consecuencia de la apertura de un canal iónico y del paso de iones a través de éste. ¿Qué implicación funcional puede tener todo esto? Las neuronas mantienen una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior celular. Esta diferencia de potencial o de carga eléctrica se debe a la diferente distribución de moléculas existente a ambos lados de la membrana neuronal. Las principales moléculas con carga que operarán en el caso de las neuronas son los iones. Aquellos iones con carga positiva se denominan cationes, mientras que los que tienen carga negativa se denominan aniones. La distribución a ambos lados de la membrana de la neurona de las cargas positivas y negativas determinará la carga eléctrica neta tanto del interior como del exterior celular. Esta diferencia de potencial recibe el nombre de potencial de membrana. Cuando una neurona está inactiva, el potencial de membrana se denomina *potencial de reposo*. En estado de reposo, una neurona prototípica presenta una diferencia de potencial a través de su membrana de aproximadamente 60 o 70 milivoltios (mV). Esta diferencia de potencial refleja una distribución desigual de la carga eléctrica a ambos lados de la membrana, de manera que se concentra un exceso de cargas negativas en el interior celular y un exceso de cargas positivas en el exterior celular, por lo que se dice que el potencial de reposo es negativo (–60 o –70 mV). Volviendo al canal iónico, si este canal deja pasar al interior de la neurona a un ion que tiene una carga positiva (p. ej., el calcio), el interior de la neurona se hace menos negativo (se dice entonces que se despolariza). Si, por el contrario, el ion que pasa al interior a través del canal es un ion con carga negativa (p. ej., el cloro), el interior de la neurona se hace todavía más negativo (se hiperpolariza). La *hiperpolarización* hace que la neurona se vuelva todavía más inactiva y sea más difícil que pueda responder y transmitir la información (liberar el neurotransmisor) a la siguiente neurona. La *despolarización*, por su parte, aumenta la probabilidad de que la neurona responda y pueda transmitir la información a otras neuronas. Si éste es el caso, el potencial de membrana adopta un valor diferente, que recibe el nombre de potencial de acción o de impulso nervioso. Estas hiperpolarizaciones y despolarizaciones de la membrana reciben el nombre de potenciales locales. Las hiperpolarizaciones son potenciales locales que se denominan *potenciales inhibitorios postsinápticos* (PIP), mientras que las despolarizaciones son potenciales locales que se denominan *potenciales excitatorios postsinápticos* (PEP). El potencial de acción se origina en el segmento del axón que se encuentra próximo al soma (denominado cono axónico). Cada neurona tienen un umbral a partir del cual el potencial de membrana se convierte en potencial de acción, dicho umbral se denomina *umbral de excitación*. El *potencial de acción* es una rápida inversión del potencial de membrana, de forma que éste adopta un valor positivo de aproximadamente +50 mV, siguiendo la *ley del todo o nada* (se produce o no se produce). ¿Qué es lo que hace que salten las alarmas y se genere un potencial de acción? Resulta que una misma neurona puede recibir conexiones con cientos de neuronas. Estas conexiones harán que su membrana se haga más negativa (se hiperpolarice) o se haga menos negativa (se despolarice), disminuyendo o aumentando la probabilidad de que se produzca el impulso nervioso, respectivamente. Cuando muchas de estas señales eléctricas tienen lugar en la membrana postsináptica, pueden producir cambios notables en el potencial de membrana. El cono axónico presenta el umbral de excitación más bajo de la neurona, de modo que cuando las señales eléctricas alcanzan esta parte del axón, si la suma total en un mismo momento hace que se sobrepase el umbral de excitación (–55 mV), es entonces cuando se genera un potencial de acción.

Supóngase que una neurona recibe información en sus dendritas a través de varias sinapsis excitatorias (fig. 2-6), de forma que el flujo de un ion con carga positiva (p. ej., el sodio) entra en la neurona despolarizando la membrana postsináptica de la región dendrítica (fig. 2-7a). La corriente eléctrica (en este caso, un potencial local excitatorio) fluye hacia el cuerpo neuronal hasta llegar al segmento inicial del axón o cono axónico. Si el valor de la despolarización es suficiente para sobrepasar el umbral de excitación de dicha neurona, entonces se pondrá en marcha el potencial de acción. En el cono axónico se produce un proceso de integración neural de las señales excitatorias e inhibitorias que le llegan a la neurona de otras neuronas. La integración, por lo tanto, consiste en un proceso de sumación de todos los potenciales locales que alcanzan el segmento inicial del axón. Este proceso de sumación tiene lugar simultáneamente en los planos espacial y temporal. Dicho de otra forma, se produce una sumación de todos los potenciales locales (excitatorios e inhibitorios) que le llegan al mismo tiempo y lugar a una neurona. Si el resultado de la suma de estos potenciales locales hace que el potencial de membrana en el segmento inicial del axón esté por encima del umbral de excitación, entonces y sólo entonces se pone en marcha el potencial de acción.

El potencial de acción se propaga a lo largo del axón de la neurona de una forma activa, a través de canales iónicos que se abren y se cierran en función del voltaje (son los denominados canales dependientes de voltaje), de manera que éste llega hasta el botón terminal (segmento final del axón). Se ha de

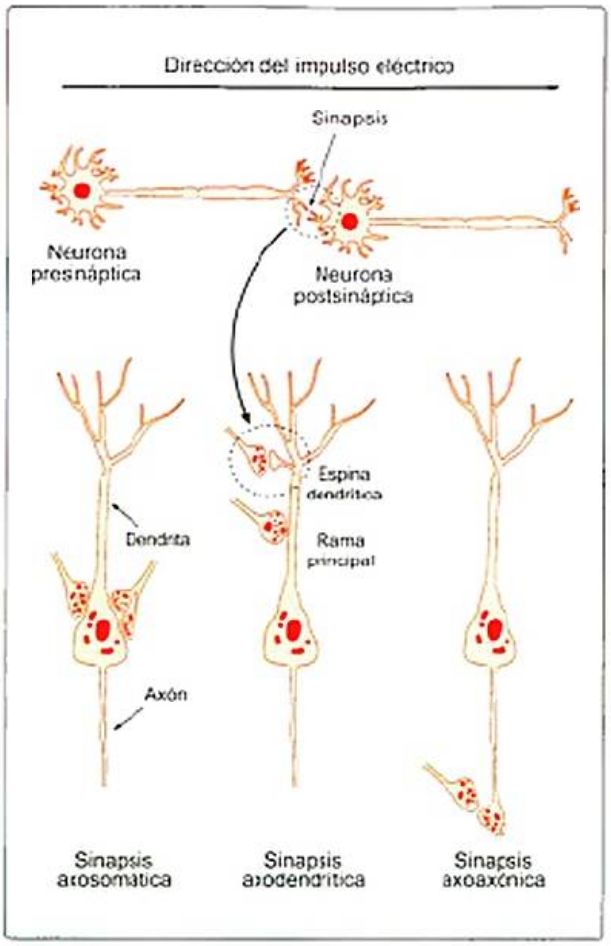


Figura 2-8. Tipos de sinapsis. En la parte superior izquierda de la figura se observa una representación esquemática de dos neuronas y del contacto que se establece entre ambas (sinapsis). En la parte inferior derecha de la imagen se representan diferentes tipos de sinapsis en función del lugar de contacto. *Sinapsis axosomática*: un axón hace contacto sobre el soma de la neurona postsináptica. Las sinapsis de este tipo suelen ser inhibidoras. *Sinapsis axodendrítica*: un axón establece contacto con una dendrita postsináptica. La sinapsis puede darse en la rama principal de la dendrita o en zonas especializadas de entrada, las espinas dendríticas. Con frecuencia las sinapsis de este tipo son excitadoras. *Sinapsis axoaxónica*: un axón establece contacto con un axón postsináptico. Las sinapsis de este tipo suelen ser moduladoras de la cantidad de neurotransmisor que liberará el axón postsináptico sobre una tercera neurona.

tener presente que las moléculas de neurotransmisor se encuentran almacenadas en el interior de vesículas en el botón terminal, esperando a que llegue un potencial de acción para que sean liberadas a la hendidura sináptica. Una vez que el potencial de acción llega al botón terminal, en la membrana de éste se abren canales iónicos dependientes de voltaje que dejan pasar calcio dentro del botón. El calcio hace que las vesículas sinápticas se fundan con la membrana presináptica y vacíen, de esta forma, su contenido en la hendidura sináptica (Fig. 2-9).

> Los potenciales de acción son las señales mediante las cuales el cerebro recibe, analiza y transmite la información. El cerebro analiza e interpreta los patrones de estas señales eléctricas y las vías y redes por las que se transmiten para crear, en último término, aspectos como las percepciones que tenemos del mundo exterior o para generar las cogniciones.

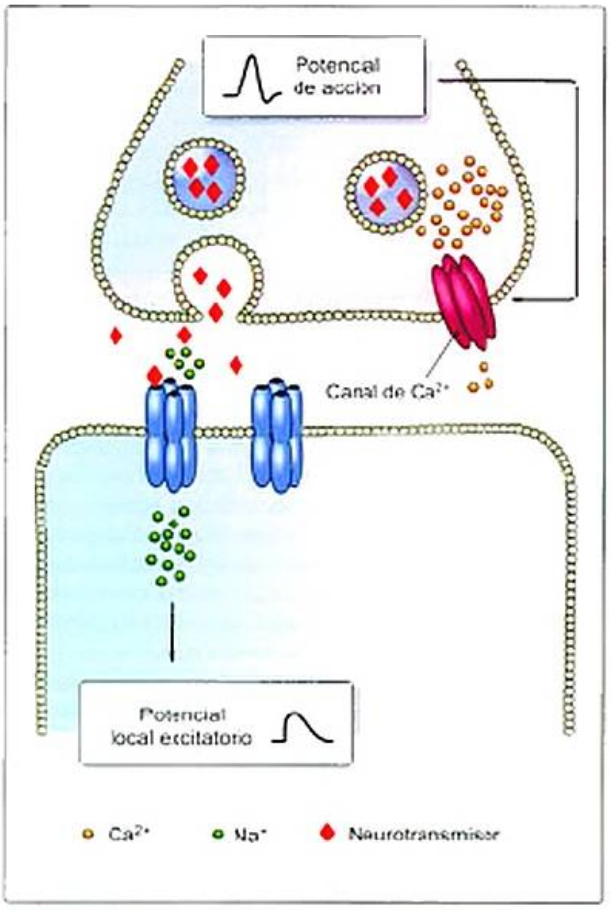


Figura 2-9. Liberación del neurotransmisor. Cuando el potencial de acción llega hasta el botón terminal, se abren canales iónicos dependientes de voltaje que dejan pasar calcio al interior de la neurona presináptica. El calcio hace que las vesículas sinápticas se fundan con la membrana presináptica y vacíen, de esta forma, su contenido en la hendidura sináptica. La liberación de la sustancia neurotransmisora de la vesícula requiere que cinco iones de calcio se unan a proteínas específicas de las vesículas sinápticas que son sensibles a dicho ion. Las células nerviosas contienen 5 tipos de canales de calcio dependientes de voltaje: canales de tipo L, canales de tipo P/Q, canales de tipo N, canales de tipo R y canales de tipo T. Cada uno de estos tipos se encuentra codificado por diferentes genes o familias de genes y presenta diferentes funciones fisiológicas y propiedades farmacológicas. Todos estos canales, a excepción del canal de tipo T, necesitan una fuerte despolarización del botón terminal para abrirse. El canal de tipo T, por el contrario, se puede activar en respuesta a pequeños cambios en el potencial de membrana. Las vesículas sinápticas liberan el neurotransmisor fusionándose con la membrana neuronal mediante un proceso denominado exocitosis. Después de unos segundos de la fusión de la vesícula, ésta se recupera por un proceso denominado endocitosis, manteniéndose las proteínas originales de su membrana e incluyendo otras capturadas del medio externo. Tanto la exocitosis como la endocitosis se encuentran reguladas por diferentes conjuntos de proteínas (sinapsinas, sinaptotagmina, sinaptobrevina, sintaxina, SNAP-25, Rab3, Munc13, Munc 18, RIM, etc.).

Células gliales

Hasta el momento se ha analizado qué es una neurona, cuáles son sus partes constitucionales y cómo se comunican entre sí. Se abordarán ahora las células gliales. Se calcula que existen alrededor de 1.000 billones de células gliales en el sistema nervioso humano. Las células gliales se encargan sobre todo de regular el ambiente interno del sistema nervioso y de ayudar en los procesos comunicación entre las neuronas (Fig. 2-10). De entrada puede afirmarse que se trata de células que constituyen el principal soporte estructural de las neuronas, participan activamente durante los procesos de desarrollo y formación del cerebro, parecen desempeñar un papel importante en el aporte nutricional de las neuronas a través de la circulación sanguínea, participan en los mecanismos de defensa inmunológica y en los procesos de reparación y regeneración nerviosa después de una lesión, participan en el mantenimiento del equilibrio químico en el interior del cerebro, separan y aíslan las células nerviosas, recubren partes de éstas para acelerar los procesos de comunicación neuronal, etcétera.

> El término glia proviene del griego y significa *pegamento*. Este término fue introducido por el patólogo Rudolf Ludwig Karl Virchow, quien caracterizó a este tipo de células como una especie de pegamento neural, dado que para este médico prusiano las células gliales eran más bien elementos estáticos cuya función principal era la de proporcionar soporte estructural a las neuronas.

A priori, puede decirse que la diferencia fundamental entre las neuronas y las células gliales radica en la excitabilidad eléctrica. De este modo, las neuronas son capaces de responder a una estimulación externa generando una respuesta a modo de potencial de acción, capaz de propagarse a través de una red neural. Las células gliales son incapaces de generar un potencial de acción en su membrana plasmática. No obstante, se ha de tener presente que no todas las neuronas generan potenciales de acción y que algunas células gliales pueden participar en los mecanismos eléctricos y químicos de comunicación y señalización que sirven para transmitir la información (p. ej., se ha podido comprobar que pueden expresar canales dependientes de voltaje en sus membranas, así como receptores para neurotransmisores). Diferentes experimentos han demostrado que, tanto en regiones centrales como en regiones periféricas, la actividad de las neuronas es capaz de inducir corrientes en la membrana y/o señales citosólicas de calcio en las células gliales que se encuentran localizadas cerca de los contactos entre las neuronas. Además, las células gliales también envían señales a las neuronas, ya que son capaces de liberar sustancias neurotransmisoras como, por ejemplo, el glutamato y el adenosintrifosfato (ATP).

> El ATP es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular. Está formado por una base nitrogenada (adenina) unida al carbono 1 de un azúcar de tipo pentosa, la ribosa, que en su carbono 5 tiene enlazados tres grupos fosfatos.

Las células gliales constituyen un grupo de células de naturaleza muy diversa. Además, son las células que se encuentran en mayor proporción en el tejido nervioso (suponen, aproximadamente, el 90 % de todas las células cerebrales).

> Las células gliales tradicionalmente se han relacionado con el soporte estructural del tejido nervioso y con la homeostasis iónica, pero hoy se sabe que desempeñan funciones mucho más complejas.

Astrocitos

Dentro de este tipo de células se distinguen los astrocitos propiamente dichos (fibrosos y protoplasmáticos) y las células astrogliales, que forman parte de lo que se conoce como glía radial, característica de un cerebro en desarrollo (v. Células gliales, antes). Después de los procesos madurativos de la ontogenia temprana del sistema nervioso, la glía radial desaparece de muchas regiones cerebrales y se transforma en astrocitos estrellados. No obstante, una parte de la glía radial permanece en el cerebelo (glía de Bergmann) y en la retina (glía de Müller).

Además de estos tipos de células astrocitarias, en el sistema nervioso hay pequeñas poblaciones de astroglía especializada localizada en regiones específicas (los astrocitos velados, los astrocitos intralaminares, los tanicitos, los pituicitos y los astrocitos perivasculares y marginales). La astroglía también incluye diferentes tipos de células que se alinean en los ventrículos o en el espacio subretinal (ependimocitos, plexos coroideos y células epiteliales del pigmento retinal). Los diferentes tipos de células astrogliales son:

- Astrocitos fibrosos: están presentes en la sustancia blanca y se caracterizan por emitir procesos que constituyen «pies terminales» perivasculares y subpiales.
- Astrocitos protoplasmáticos: están presentes en la sustancia gris y presentan procesos muy finos y complejos. Dichos procesos suelen contactar con vasos sanguíneos y neuronas, aunque algunos astrocitos también envían procesos hacia la superficie pial.
- Células de Müller de la retina: se trata de células que establecen contactos especializados con las neuronas retinales.
- Células de Bergmann: células de glía que proyectan sus procesos de la capa de células de Purkinje hasta la piamadre.
- Astrocitos intralaminares: son células específicas de la corteza cerebral de los primates.
- Astrocitos velados: se encuentran en el cerebelo y forman una vaina rodeando a las neuronas granulares. Su función concreta es desconocida hoy en día.
- Astrocitos perivasculares y marginales: son células que se localizan muy cerca de la piamadre, donde generan numerosos pies terminales con los vasos sanguíneos. Por regla general, no forman contactos con las neuronas. Su principal función es formar la membrana limitante glial perivascular y pial y el aislamiento del parénquima nervioso del espacio subaracnoideo y del compartimento vascular.
- Pituicitos: se trata de células astrogliales localizadas en la neurohipófisis.
- Células epiteliales del pigmento retinal.

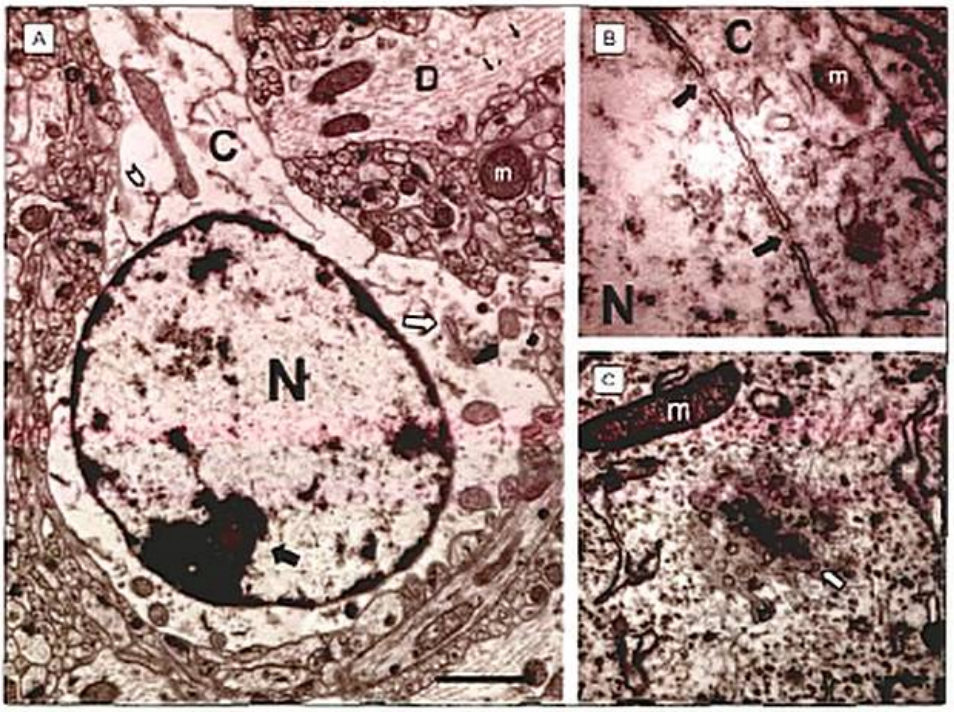


Figura 2-10. Célula de glía hipocampal y detalle de poros nucleares en neuronas piramidales de hipocampo de ratón, vistos a través del microscopio electrónico de transmisión. En la imagen A se puede observar la ultraestructura del núcleo (N) y citoplasma (C) de una célula de glía. Dentro del núcleo destaca la presencia del nucléolo (flecha negra), donde se fabrican las proteínas ribonucleares que conformarán a los ribosomas. En el citoplasma se pueden observar estructuras tubulares que forman parte de la maquinaria de síntesis proteica celular como el aparato de Golgi (flecha blanca) y retículo endoplasmático (punta de flecha blanca). En el neuropilo destaca la presencia de segmentos dendríticos (D) y espinas dendríticas (estrellas) a modo de protuberancias que actúan como principales dianas postsinápticas en contactos sinápticos. En el mismo segmento dendrítico se pueden observar los microtúbulos (flechas negras delgadas) que forman parte del citoesqueleto. Escala = 2 µm. En la imagen B se presenta un detalle de la membrana nuclear de una neurona piramidal donde se pueden apreciar los poros nucleares (flechas) que permiten el transporte de las cadenas de ARNm producidas en el núcleo (N) hasta el citoplasma (C) y que posteriormente serán traducidas a proteínas en los ribosomas citoplasmáticos. Escala = 250 nm. En la imagen C se puede observar la presencia de poros nucleares en un corte tangencial (flecha negra) y conjuntos de polirribosomas (flecha blanca) implicados en la síntesis proteica. Escala = 500 nm. m: mitocondria.

- Células de los plexos coroideos: producen el líquido cefalorraquídeo.
- Ependimocitos.
- Tanicitos: se trata de astrocitos especializados localizados en los órganos periventriculares (formando las uniones estrechas con los capilares [barrera sangre-líquido cefalorraquídeo]), la hipófisis y la parte del rafe de la médula espinal.

> Las células ependimales forman las paredes de los ventrículos en el cerebro y en el canal central de la médula espinal. Estas células se encuentran implicadas en la producción y el movimiento del líquido cefalorraquídeo, en la formación de una capa limitante entre los compartimentos celulares del SNC y del SNP, y en el intercambio de sustancias entre los dos compartimentos.

Los astrocitos envuelven y recubren las sinapsis y el soma de algunas neuronas. Esto posiciona a estas células gliales para regular las concentraciones iónicas, los neurotransmisores y otras moléculas. En relación a los iones, es necesario tener presente que estas células gliales a pesar de no ser excitables presentan potenciales de membrana muy negativos. Esto les permite regular las concentraciones de potasio extracelular. Por lo que se refiere a los neurotransmisores, se ha podido comprobar que regulan las concentraciones de diferentes neurotransmisores en el cerebro (por ejemplo, mediante proteínas transportadores de glutamato recaptan esta sustancia neurotransmisora del espacio sináptico limitando la posibilidad de daño neuronal por un exceso de este aminoácido excitatorio (v. más adelante el apartado Aminoácidos). Los astrocitos también cuentan con receptores para diferentes sustancias como, por ejemplo, las purinas. Cuando estas sustancias se unen a sus receptores se produce un incremento de calcio en el interior de un astrocito permitiendo que se transmita a otros astrocitos mediante uniones estrechas. Por otro lado, los astrocitos son de cardinal importancia para la regulación del flujo cerebral y la disponibilidad de lactato y glucosa para mantener el metabolismo neuronal. También se ha podido comprobar que estas células gliales modulan la entrada de agua en el cerebro. Asimismo preparan la superficie de las neuronas para la formación de las sinapsis y ayudan a estabilizar las nuevas sinapsis formadas. Se trata de un tipo de células que puede promover el desarrollo y la supervivencia de las neuronas y de otras células gliales (oligodendrocitos) liberando factores neurotróficos y gliotróficos, así como intervenir en la reparación y regeneración del tejido nervioso. En el capítulo 3 se describirá cómo los astrocitos recubren los vasos sanguíneos y qué papel desempeñan en la conformación de la barrera hematoencefálica y más adelante en este capítulo (Neurotransmisores) y en el capítulo 6 se analizará su implicación en la plasticidad cerebral.

> Los astrocitos se encuentran en una posición única para regular el ambiente en el que se encuentran las neuronas y para modular la función sináptica.

Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos presentan un soma globular dentro del cual se encuentra una gran concentración de orgánulos. La forma del núcleo de estas células gliales suele ser de tipo ovoide. En su citoplasma es bastante frecuente encontrar cisternas paralelas de retículo endoplasmático rugoso y un aparato de Golgi ampliamente disperso. Carecen de filamentos intermedios pero presentan gran cantidad de microtúbulos. Al igual que las neuronas, los oligodendrocitos pierden su capacidad de proliferar una vez se encuentran diferenciados. Tal como hemos visto anteriormente, mediante las prolongaciones que estas células emiten, producen diversos internodos de mielina simultáneamente, con lo que un único oligodendrocito puede mielinizar varios segmentos de un mismo axón y segmentos de axones diferentes (v. Fig. 2-9). Según sus características morfológicas, pueden distinguirse cuatro tipos claramente diferenciados de oligodendrocitos:

- Oligodendrocitos de tipo I: producen entre cuatro y seis procesos primarios que se ramifican, y mielinizan entre 10 y 30 axones de diámetro estrecho. Se encuentran en el prosencéfalo, cerebelo y médula espinal.
- Oligodendrocitos de tipo II: son muy similares a los de tipo I: la diferencia es que fundamentalmente se encuentran sólo en sustancia blanca.
- Oligodendrocitos de tipo III: tienen un cuerpo celular mucho más grande que el de los dos primeros y emiten varios procesos primarios. Se localizan en los pedúnculos cerebelosos, en el bulbo raquídeo y en la médula espinal.
- Oligodendrocitos de tipo IV: carecen de procesos y forman una vaina simple de mielina en axones de gran diámetro. Se localizan alrededor de las entradas de las raíces nerviosas al SNC.
- Oligodendrocitos satélites: están presentes en la sustancia gris y no participan en la mielinización de los axones. Su función es desconocida actualmente.

> **Células gliales que expresan neuroglucano 2 (NG2).** Además de todas las células descritas, se han identificado células gliales en el SNC que expresan NG2. Este tipo de células parece participar en la formación de cicatrices gliales junto con los astrocitos. Estas células parecen responder rápidamente a los cambios en la integridad neuronal, formando cicatrices gliales o promoviendo la generación de neuronas, astrocitos u oligodendrocitos, según las necesidades y las señales que reciban. Son células que establecen múltiples contactos tanto con neuronas como con otras células gliales.

Microglía

En el SNC también pueden encontrarse células gliales que no tienen un origen neural. Se trata de células que proceden del mesodermo y que se originan de macrófagos que invaden el cerebro durante estadios tempranos del desarrollo: son las células de microglía.

Las células de microglía desempeñan un importante papel en la fagocitosis y en las respuestas inflamatorias, en tanto que son células inmunocompetentes del sistema nervioso (procesan y presentan antígenos a los linfocitos, secretan citoquinas y otras sustancias durante las respuestas flogísticas, participan en la entrada de linfocitos, neutrófilos y monocitos en el SNC, expanden la población de linfocitos, etc.). Inicialmente se pensó que este tipo de células se activaban delante de cualquier situación patológica en el cerebro y permanecían latentes y en reposo en condiciones normales. No obstante, en los últimos años se está viendo que la microglía monitoriza de forma constante el ambiente interno en el cerebro y los contactos sinápticos, de forma que además de encargarse de fagocitar las neuronas dañadas y de participar en la reparación de una lesión, también se encargan de eliminar las sinapsis que no son funcionales. Podemos decir, por lo tanto, que la microglía también cumple un papel importante en un cerebro sin lesión o en un cerebro en desarrollo para influir sobre el desarrollo sináptico y la conectividad neural.

> Una alteración del funcionamiento normal de la microglía puede implicar la aparición de déficits importantes en el comportamiento, lo que nos lleva a pensar que estas células son esenciales para el funcionamiento adecuado del cerebro y que su implicación funcional va más allá de ser un simple sensor patológico de vigilancia inmunológica.

Células gliales en el sistema nervioso periférico

En el SNP, el principal tipo de célula glial está constituido por las células de Schwann. Éstas envuelven y mielinizan los axones periféricos. Tal como hemos visto anteriormente, cada célula de Schwann produce un internodo de mielina e interactúa con el axón de una única neurona. El cuerpo de la célula de Schwann permanece en contacto íntimo con su internodo de mielina, al contrario que los oligodendrocitos, cuyos somas están conectados con el internodo de mielina a través de largos procesos. El citoplasma de las células de Schwann es rico en diferentes orgánulos y también presentan una alta concentración de microtúbulos y filamentos. Se trata de células que son capaces de responder a la lesión y que poseen una capacidad notable para la regeneración. Otros tipos de células gliales en el SNP son las células satélite de los ganglios simpáticos y sensoriales y las células gliales del sistema nervioso entérico del aparato gastrointestinal.

REDES NEURALES Y DINÁMICAS CEREBRALES

Conjuntos de neuronas o células gliales aisladas las unas de las otras, en un mundo sin sinapsis o conexiones, no podrían tratar la información ni permitirían la producción de comportamiento humano. Por ello, los elementos celulares dentro de cada porción del sistema nervioso se organizan en redes o circuitos. Son estas redes las que configuran las estructuras anatómicas que permiten el procesamiento de la información del mundo en el cual el ser humano está inmerso.

Recuadro 2-1. Células gliales y plasticidad

Como ya se ha señalado, la interacción entre células gliales y neuronas puede resultar importante para el procesamiento de la información en el cerebro. En los últimos años ha habido un aumento notable de evidencias experimentales que han relacionado las células gliales con la maquinaria implicada en los procesos de transmisión sináptica e incluso en los procesos de plasticidad cerebral. De este modo, diferentes trabajos han sugerido que las células gliales desempeñan un papel activo en la neurotransmisión excitatoria en el SNC. Por ejemplo, se ha podido comprobar que los astrocitos pueden liberar glutamato en respuesta a incrementos fisiológicos en sus concentraciones intracelulares de calcio y, de esta forma, provocar corrientes glutamatérgicas de considerable magnitud en las neuronas vecinas (v. apartado Células gliales: importancia en la plasticidad y la cognición, del capítulo 6). Además, se ha visto que las células precursoras de los oligodendrocitos reciben proyecciones glutamatérgicas de las neuronas piramidales del hipocampo (una región del cerebro que, como se verá en capítulos posteriores, resulta crítica en la formación de la memoria y en los mecanismos de plasticidad cerebral).

Se ha comprobado que ratones que carecen de un filamento intermedio específico de la población astrocitaria, la proteína acídica fibrilar glial (GFAP, del inglés *glial fibrillary acidic protein*) (Fig. 2-11), muestran un aumento de la potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo y una disminución de la depresión a largo plazo en el cerebelo, asociada a un deterioro del condicionamiento palpebral. No obstante, los mecanismos moleculares subyacentes a las interacciones entre las células gliales y las neuronas todavía se desconocen en su mayor parte.

Una sustancia que está recibiendo mucha atención por parte de la comunidad científica en relación con la comunicación e interacción entre las células gliales y las neuronas es una proteína que se encuentra asociada al calcio, la proteína S100β. Esta proteína es un miembro de la familia de las proteínas S100 que contienen dominios de unión al calcio. Los niveles más altos de expresión de esta proteína se dan en el cerebro y se encuentran fundamentalmente en el citoplasma de los astrocitos. Estudios *in vitro* han mostrado que la proteína S100β se encuentra implicada en diferentes funciones intracelulares, como el crecimiento celular, el metabolismo energético, la homeostasis del calcio y el mantenimiento de la estructura del propio astrocito. No obstante, se ha podido comprobar que los astrocitos liberan esta proteína, con lo cual resulta muy plausible que desempeñe también funciones extracelulares. Se ha descrito que incrementos extracelulares de S100β aumentan las concentraciones intracelulares de calcio tanto en cultivos neuronales como en astrocitos. Algunos autores sugieren que los niveles elevados de calcio neuronal podrían afectar a los procesos que dependen del calcio relacionados con la plasticidad sináptica. Se ha mostrado que ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína S100β humana manifiestan una disminución de la potenciación a largo plazo en el hipocampo, con el consecuente deterioro del aprendizaje espacial. No obstante, es necesario tener presente que una sobreexpresión constitutiva en el tejido nervioso de la proteína S100β podría implicar un daño neuronal crónico, ya que la sobreexpresión de esta proteína parece mimetizar las condiciones patológicas de algunos trastornos neuronales como el Alzheimer y el síndrome de Down. Pero autores como Nishiyama et al. (2002) han mostrado que la S100β modula claramente los mecanismos de plasticidad sináptica neuronal a largo plazo. Estos autores han podido comprobar que ratones mutantes carentes de la proteína S100β presentaban un desarrollo normal, sin anormalidades detectables en la citoarquitectura cerebral. Estos animales mostraban un notable fortalecimiento de los mecanismos de plasticidad sináptica, manifestados en un aumento considerable de la potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo. De forma añadida, este fortalecimiento de la plasticidad se acompañaba de una facilitación clara de la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris y una facilitación del condicionamiento del miedo al contexto. Asimismo, la perfusión de los cortes hipocampales con proteínas S100β recombinantes era capaz de revertir el aumento de la potenciación a largo plazo, equiparando sus niveles a los de los ratones de control. Según estos autores, estos resultados indican que, además de actuar extracelularmente, la proteína S100β podría ser un potente modulador glial de la plasticidad sináptica neuronal.

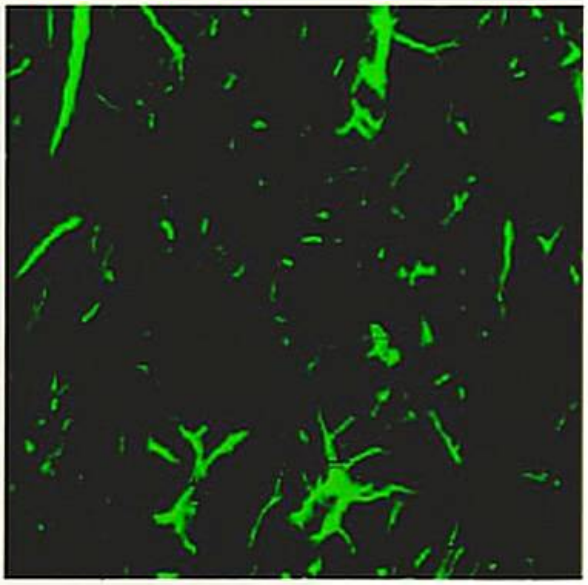


Figura 2-11. Astrocitos y proteína acídica fibrilar glial (GFAP). Astrocitos que expresan la proteína GFAP en la circunvolución dentada del hipocampo (imagen tomada con microscopia con láser confocal).

La interacción entre células gliales y neuronas puede ser importante para el procesamiento de la información en el cerebro.

Durante el desarrollo embrionario, un programa genético de señales moleculares expresadas y liberadas en partes específicas del sistema nervioso primitivo dirige la diferenciación de los diferentes tipos celulares del sistema nervioso (neuronas y células gliales). La diferenciación se produce a partir de una población inicial de células madre indiferenciadas. Programas genéticos y moleculares similares determinan también la migración de ejemplares de cada tipo celular

hacia las regiones y subregiones del futuro sistema nervioso, para formar agregados celulares en zonas específicas como la corteza cerebral y en los diferentes núcleos del cerebro, cerebelo, tronco del encéfalo y médula espinal. Finalmente, señales moleculares muy sofisticadas y complejas procedentes de las propias neuronas (y también las células gliales y no gliales de su entorno) estimulan la emisión de ramas (axones o dendritas) y promueven su crecimiento y el establecimiento de patrones de conexiones entre las neuronas de los diferentes grupos o núcleos mencionados, formando redes neurales.

¿Qué es una red neural?

Una red o circuito neural se define como el sistema formado por diferentes agrupaciones o *clusters* de neuronas que conforman la sustancia gris cortical o subcortical y por el conjunto de vías y conexiones sinápticas que conforma la sustancia blanca (v. cap. 3); dicho sistema permite el flujo de información entre las neuronas bajo la forma de impulsos bioeléctricos.

> Las neuronas no están aisladas, sino que establecen conexiones sinápticas que permiten el desplazamiento de los impulsos nerviosos a lo largo de grandes distancias.

Gracias a la actividad de estas neuronas organizadas y conectadas en redes y a los flujos de potenciales de acción que viajan a través de sus conexiones, la información codificada principalmente en forma de cambios de la frecuencia de impulsos (número de potenciales de acción por unidad de tiempo) es tratada a lo largo de diferentes nodos (utilizando una analogía matemática, la información es sumada, restada, dividida, multiplicada) y el comportamiento emerge. En otras palabras, gracias a este sustrato se toman posibles las habilidades conscientes o inconscientes para detectar, reconocer y tratar información del mundo externo, memorizar, aprender, motivarse, elaborar respuestas de regulación de la actividad de las vísceras o ejecutar movimientos de las extremidades. Las redes neurales constituyen uno de los pilares de la organización del sistema nervioso y fundamentan y condicionan los patrones de comportamiento que emergen de sus estructuras.

> Una red neural es el sistema conformado por agrupaciones de neuronas y por el conjunto de vías axonales y conexiones sinápticas axonales que las interconectan.

No todas las redes neurales son iguales, ni permiten al sistema nervioso tratar la información del mismo modo. La red neural más simple es la que se establece entre dos neuronas conectadas la una con la otra en serie por medio de una simple sinapsis excitadora o inhibidora. En general, las redes definen conexiones entre miles y miles de neuronas establecidas por medio de miles de haces de axones. En ocasiones, conexiones de distinta procedencia convergen o divergen en una de estas agrupaciones o *clusters* neurales, que también se denominan nudos o nodos de la red. En otros casos, las redes pueden adquirir patrones de conexión muy complejos y distribuirse en zonas muy amplias dentro del cerebro o del sistema nervioso (Fig. 2-12).

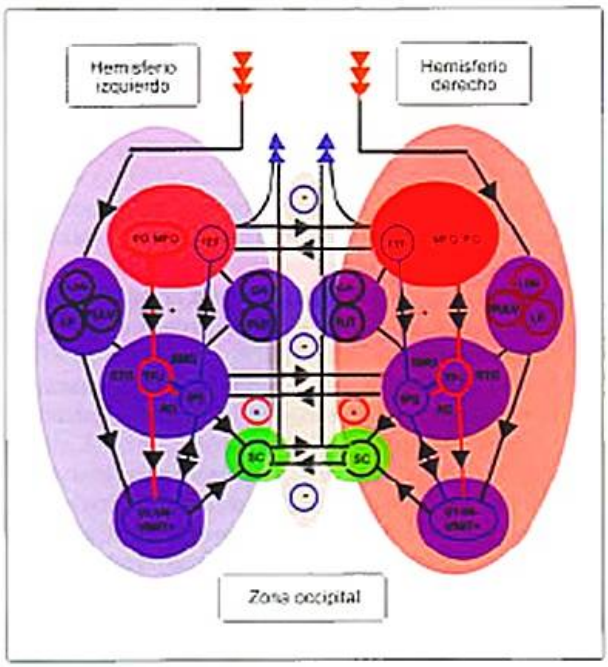


Figura 2-12. Red cerebral. Esquema general de una red cerebral conformada por zonas corticales y subcorticales de los hemisferios derecho (rojo) e izquierdo (azul), que tiene la capacidad de procesar las funciones de detección y localización en el espacio de estímulos de tipo visual y dirigir allí los ojos mediante la planificación de movimientos oculares. Se observa que la red está hecha de nodos (en el dibujo, elipsoides de colores) correspondientes a regiones cerebrales específicas en las que se concentran los *clusters* de neuronas. En este caso concreto, esta red implica regiones de los lóbulos frontal (FEF, MFG, IFG), parietal (IPS, TPJ) y occipitales (V1-V4, V5-MT) derecho e izquierdo y regiones subcorticales como el tálamo posterior (LGN, LP, PULV), los ganglios basales (CA, PUT) y el mesencéfalo (SC). Los detalles no son importantes ahora. Los nodos están conectados (a veces de manera bilateral) por haces de millares de axones (flechas negras) que permiten el flujo de información en direcciones específicas, particularmente dentro de un mismo hemisferio, con efectos generalmente excitadores, o entre estructuras de diferentes hemisferios a través del cuerpo calloso (elipsoide gris central), con efectos inhibitorios. En este caso, la información de entrada viene de la retina (flechas naranja) y la de salida (flechas azules) se dirige hacia los músculos del ojo y el cuello, con el fin de dirigir la mirada y la cabeza hacia los estímulos visuales. Cada módulo (elipsoide) está constituido, a su vez, por redes locales que pueden llegar a tener un alto grado de complejidad. AG: circunvolución angular *(angular gyrus)*; CA: núcleo caudado; FEF: campos oculares frontales *(frontal eye fields)*; IFG: circunvolución frontal inferior *(inferior frontal gyrus)*; IPS: surco intraparietal *(intraparietal sulcus)*; LGN: núcleo lateral geniculado *(lateral geniculate nucleus)*; LP: núcleo lateral posterior del tálamo; MFG: circunvolución frontal media *(middle frontal gyrus)*; PULV: núcleo pulvinar; PUT: putamen; SC: colículo superior *(superior colliculus)*; SMG: circunvolución supramarginal *(supramarginal gyrus)*; STG: circunvolución temporal superior *(superior temporal gyrus)*; TPJ: unión temporoparietal *(temporo-parietal junction)*.

¿Qué variables definen las redes neurales?

Los elementos que permiten describir una red o circuito neural son varios. Estas variables determinan las habilidades de una red neural cerebral para tratar un tipo de información específico o constituirse en el sustrato fundamental que permite la emergencia de un comportamiento. Estas variables pueden dividirse en dos grupos: las que están relacionadas con la estructura de la red y las que tienen que ver con las dinámicas temporales de los flujos de impulsos que viajan a través de ella. Las más importantes podrían ser las siguientes:

- El número y el tipo de neuronas que conforman cada agrupación de neuronas (nudo, nodo o *cluster*) que forma parte de la red neural.
- La localización y la distancia entre cada nodo o nudo dentro de las diferentes partes del SNC, es decir, el cerebro, el cerebelo y la médula espinal.
- El patrón, la longitud, la distribución de las conexiones y el carácter (inhibidor o excitador) de las sinapsis establecidas entre las neuronas de los nodos.
- Finalmente, las direcciones y trayectorias posibles de los flujos de impulsos nerviosos (potenciales de acción) dentro de cada red, asociadas a los aspectos temporales (momento de inicio, duración, tiempo de finalización) del tratamiento que la información recibe en cada nodo o punto de la red.

Los nodos de una red cerebral de gran alcance con agrupaciones localizadas en regiones distantes dentro del cerebro pueden, al mismo tiempo, estructurarse en redes locales que ocupan un espacio o módulo reducido, pero de gran complejidad. De la misma manera, las redes de medio o gran alcance pueden, eventualmente, conectarse a otras redes de dimensiones superiores. Estudios recientes demuestran que el cerebro no puede ser considerado simplemente una gran red neural en la que todos los nodos y neuronas están interconectados, sino más bien una colección jerárquica de redes de ámbitos local, regional y suprarregional que cooperan y/o compiten para resolver problemas específicos por medio de sus conexiones.

Funciones de transferencia. Los nodos o neuronas realizan operaciones aritméticas en el tiempo y en el espacio –de la red– con la información que llega codificada bajo la forma de frecuencia de potenciales de acción. Estas operaciones se producen según una serie de procedimientos o computaciones denominadas funciones de transferencia. Estas tienen en cuenta las diferentes fuentes y entradas de información que llegan a hacer sinapsis con cada unidad, y que son ponderadas en el tiempo con el resto de entradas o aferencias en función de su peso o eficacia sináptica. Las conexiones o proyecciones permiten conducir la información resultante del procesamiento en cada unidad y transformarla en entradas a otros nodos de la misma red encargados de continuar el tratamiento. Las dinámicas temporales y el recorrido de la información dependen de la estructura de las proyecciones y de las operaciones ejercidas en cada nodo. Las redes neurales biológicas han sido a menudo modeladas en algoritmos informáticos o implementados como hardware en chips de silicio. Estos modelos de redes, a menudo –aunque no siempre– inspirados en la estructura y en las funciones conocidas de redes neurales, cerebrales o espinales, permiten elaborar y evaluar predicciones o hipótesis sobre el tratamiento de la información.

¿Cómo se pueden explorar las redes neurales?

Como se verá en el capítulo 4, diferentes técnicas relativamente recientes han permitido explorar algunos de los aspectos de las redes neurales en animales y seres humanos. Estas técnicas se pueden dividir en dos grandes tipos:

- Técnicas que tienen capacidad de medir la localización global de los nodos de una red y las dinámicas temporales precisas del flujo de actividad en la corteza cerebral: electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG).
- Técnicas más especializadas en la distribución anatómica precisa en todo el cerebro a la vez (corteza y regiones más profundas) de las regiones neurales o nodos implicados en el procesamiento de una función: tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM) y funcional (RMf).

Tractografía por técnicas de neuroimagen por tensor de difusión. Más recientemente, técnicas de neuroimagen por tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI) comienzan a permitir la visualización más probable de fibras axonales dentro de los tractos de sustancia blanca que comunican dos regiones y, de esta manera, obtener información anatómica de las conexiones entre nodos dentro de una red.

Toda esta información es primordial para desarrollar modelos informáticos de redes biológicas que permitan explorar su comportamiento y las habilidades bajo circunstancias concretas definidas de manera experimental y realizar predicciones que puedan corroborarse biológicamente (v. cap. 29). De hecho, los buenos y detallados modelos computacionales de redes neurales biológicas permiten estudiar y comprender los mecanismos de procesamiento y flujos de información que, por otra parte, son muy complicados y costosos de abordar en cerebros reales.

El cerebro no es simplemente una gran red neural. Es una colección jerárquica de redes de ámbitos local, regional y suprarregional, con agrupaciones que cooperan y/o compiten para resolver problemas.

Estructura general de una red neural

En general, toda red neural biológica se caracteriza por poseer, como mínimo, tres estratos de neuronas o unidades (fig. 2-13):

- Estrato de neuronas de entrada.
- Estrato de neuronas ocultas.
- Estrato de neuronas de salida.

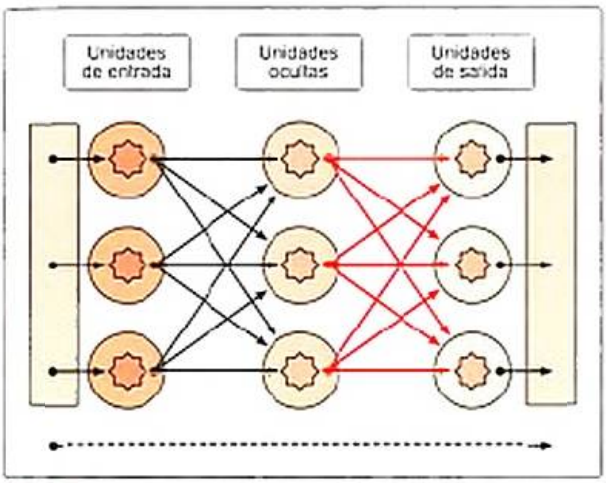


Figura 2-13. Modelo general de red neural. Dibujo esquemático de un modelo general de red neural conformada por tres niveles de unidades neurales: una capa de entrada que se encarga de alimentar la red con la información de base con la que ésta trabajará; una capa de unidades ocultas que tratará y transformará la información de entrada en función de una serie de operaciones, algoritmos o funciones de transferencia, y, finamente, un nivel de salida que canaliza las señales resultantes de todo el proceso hacia órganos efectores de respuesta. Cada unidad de procesamiento «trata» las señales que le llegan y transmite su resultado al siguiente nivel de unidades siguiendo unas dinámicas temporales. Los niveles o capas de esta red están ligados por medio de conexiones, en este caso unidireccionales, correspondientes a las proyecciones axonales de la sustancia blanca. Supóngase que se trata de la red neural encargada de generar el reflejo tendinoso que se produce cuando el médico de cabecera golpea el tendón del músculo cuádriceps con un martillo de reflejos. Las dendritas de las unidades de entrada (neuronas sensoriales propioceptivas), con receptores localizados dentro del músculo, detectan un estiramiento de las fibras musculares y conducen estas señales sensoriales hacia las unidades ocultas localizadas en el cuerno anterior de la médula espinal. Éstas procesan las entradas sensoriales aferentes y, en función de su peso y su consistencia, elaboran una señal de salida sobre las fibras musculares que, al activarse, inducen el movimiento de extensión de la pierna. Los patrones de actividad muscular de salida dependen de la estructura arquitectónica de las conexiones, de la actividad de entrada y de su procesamiento.

Imagínese, por ejemplo, la red neural establecida entre estructuras cerebrales, corticales, subcorticales y monosinápticas medulares que participan en la evocación del reflejo tendinoso, es decir, el movimiento brusco de la pierna que tiene lugar cuando el médico golpea con el martillo de reflejos el tendón del músculo cuádriceps del muslo sobre la rótula. También puede imaginarse el circuito multisináptico que posibilita el reflejo de retirada que, bajo control subcortical y cortical, consiste en un movimiento de flexión (músculo bíceps del fémur) rápido y brusco de la pierna (retirada), que se produce ante un estímulo doloroso sobre el pie, y la contracción del músculo extensor (cuádriceps) del muslo contralateral para no perder la estabilidad en bipedestación.

A continuación se definirán e identificarán los diferentes elementos fundamentales de una red.

El *estrato de entrada* está constituido por la línea de neuronas que permiten la entrada de la información con la que la red trabajará. En el primer ejemplo anterior, el estrato de unidades de entrada está formado por neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal conectadas a receptores de estiramiento del tendón del músculo cuádriceps del muslo. Éstas recogen información sobre el grado de estiramiento del tendón de un músculo y la transmiten al estrato siguiente.

El *estrato oculto* está constituido por uno o varios niveles y líneas de neuronas interconectadas de manera compleja, que reciben impulsos desde el estrato de entrada y que se encargan del tratamiento de la información. El estrato oculto puede presentar patrones arquitectónicos y de conectividad extremadamente variados. En el ejemplo mencionado, el estrato de neuronas ocultas se encontraría localizado en el cuerno anterior de la médula espinal, donde distintas proyecciones procedentes del cerebro y de interneuronas medulares locales modulan el flujo de información sensorial que proviene del músculo y de la sinapsis de la vía sensorial con la motora.

Por último, el *estrato de salida* está constituido por una línea de neuronas que permiten comunicar las señales elaboradas por la red y, eventualmente, utilizarlas para generar una respuesta. En el caso mencionado, el axón de la neurona sensorial, después de ser ésta modulada por las unidades del estrato oculto, activa toda una serie de neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal que produce la activación muscular refleja del músculo cuádriceps del muslo, el cual dispara la respuesta de movimiento brusco de la pierna (fig. 2-14).

Tipos de redes neurales

En principio, podría haber tantos tipos diferentes de redes como posibles combinaciones de la lista de propiedades de base que permiten describirlas y que se han señalado anteriormente. Hay, no obstante, una serie de «modelos» o diseños elementales de redes, que se describen a continuación, que son utilizados como bloques o «ladrillos» para construir la gran mayoría de las redes neurales biológicas (fig. 2-15).

Redes de proalimentación. Se trata de un circuito en serie en el cual grupos de neuronas están conectadas por medio de sinapsis excitadoras (o, a veces, también inhibidoras), de tal manera que cada estrato de unidades induce efectos del mismo signo sobre la línea siguiente de neuronas. Estas redes permiten de manera muy eficaz y de modo unidireccional el paso (o el bloqueo) de la información a lo largo de la red, sin modulación recurrente de ningún tipo sobre estratos precedentes. La mayoría de las vías sensoriales que envían información desde los órganos de los sentidos o la piel hasta el cerebro son fundamentalmente circuitos de proalimentación, también denominados circuitos *bottom-up*.

Redes de retroalimentación. En este tipo de redes, el diseño permite que una línea de neuronas estimulada por la línea precedente module la actividad de esta última por medio de sinapsis excitadoras o inhibidoras recurrentes (es decir, que parten en dirección opuesta para actuar sobre la línea precedente o como entrada sobre la misma unidad). En función del tipo de interacciones de tipo *feedback*, los efectos sobre el estrato precedente de unidades neurales pueden ser una reducción de los impulsos (interacciones retroactivas inhibidoras), que son las más frecuentes, o un incremento de éstos (interacciones retroactivas excitadoras). Las redes de este tipo se en-

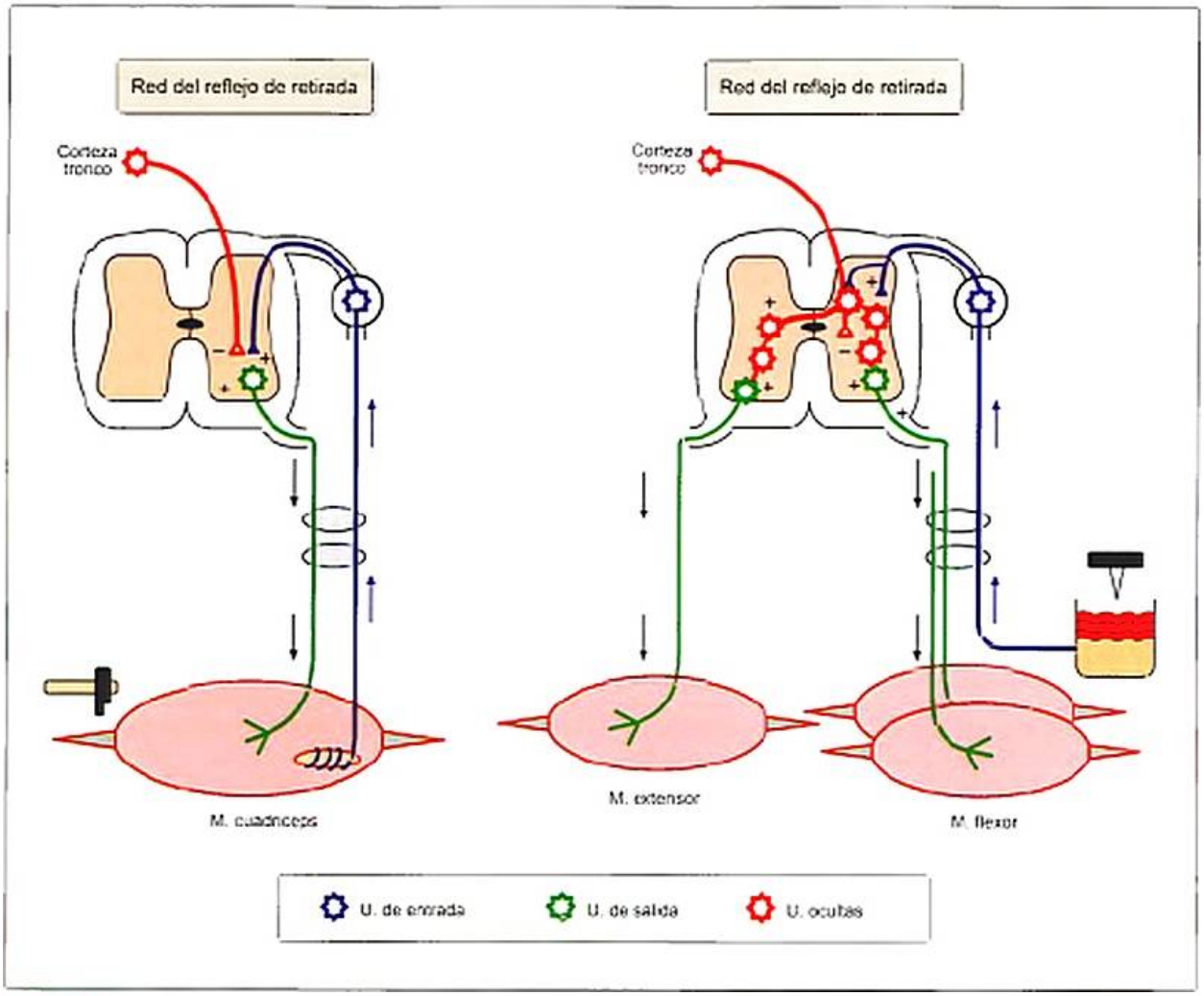


Figura 2-14. Redes medulares y reflejos. Dibujos esquemáticos de dos redes neurales de la médula espinal de los seres vivos que explican la producción del reflejo miotático (esquema izquierdo) o del reflejo de retirada (esquema derecho). Se trata de redes neurales de proalimentación (con algunos elementos recurrentes y de retroalimentación entre las motoneuronas espinales no indicados en estos modelos). Ambas redes están conformadas por una capa de entrada, formada por las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal que recogen y codifican información sensorial proveniente del músculo –estimulado con un martillo de reflejos (husos tendinosos, reflejo miotático)– o de la piel dañada por medio de un estímulo doloroso y/o táctil (receptores táctiles y del dolor, reflejo de retirada). Esas neuronas transmiten dicha información a una serie de neuronas ocultas localizadas en la sustancia gris de la médula espinal. Las neuronas intraespinales procesan estas señales y determinan, en función de un algoritmo de transferencia o computación, el nivel de activación de las unidades de la capa de salida (motoneuronas o fibras musculares). La actividad de estas redes de neuronas y sus sinapsis con las neuronas de salida motoras y musculares están reguladas por complejos circuitos motores localizados en el nivel de la corteza motora, regiones subcorticales, y por estructuras del tronco del encéfalo.

cuentran entre las más frecuentes del cerebro y permiten ejercer una actividad regulada y modulada de manera armónica en función del nivel de actividad. Las actividades recurrentes o de retroalimentación (en ocasiones también denominadas *top-down*) son bien conocidas en las vías visuoespaciales y visuales entre regiones visuales frontales, visuales extraestriadas y visuales primarias.

Redes recíprocas cooperativas. Se trata de circuitos establecidos entre dos nodos conectados mutuamente por medio de conexiones excitadoras bilaterales, y dotados de entradas independientes. El incremento de actividad de uno de los nodos producirá por conectividad el incremento de la actividad del otro, y viceversa; de manera que la tendencia, a medio plazo y a lo largo de distintas interacciones, es a retroalimentarse de manera cooperativa produciendo un incremento progresivo, y quizá beneficioso, de la actividad de ambos nodos o regiones cerebrales al mismo tiempo.

Redes recíprocas competitivas. Se trata de circuitos establecidos entre dos nodos conectados mutuamente por medio de conexiones inhibidoras bilaterales y aferencias independientes. El incremento de actividad de uno de los nodos producirá, en este caso, el decrecimiento de la actividad del otro, y viceversa. En redes intactas, la tendencia a medio plazo es llegar a un equilibrio de tipo competitivo entre los niveles de uno y del otro nodo cerebral que permita la autorregulación. La lesión unilateral y parcial de uno de los dos nodos produce,

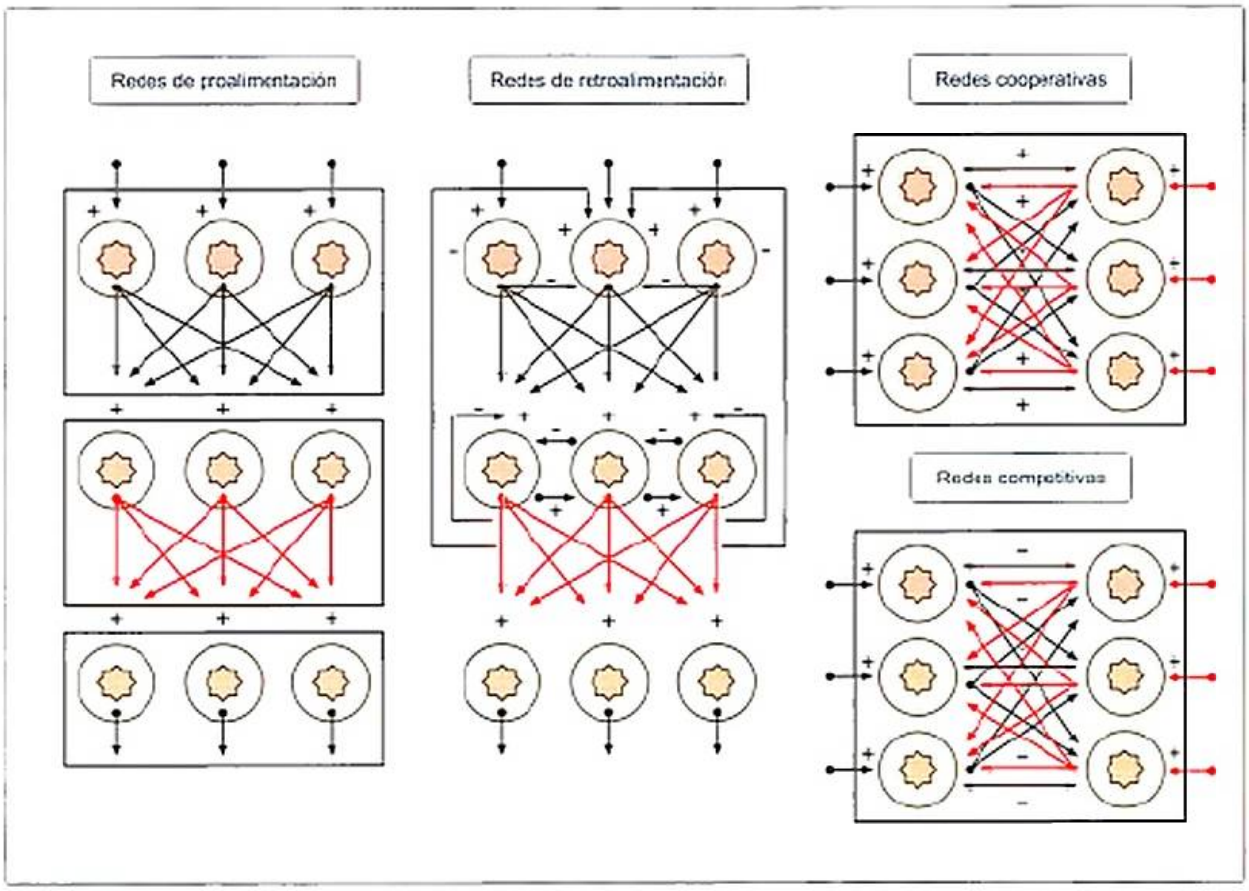


Figura 2-15. Modelos de corrientes de redes neurales. Dibujos esquemáticos de algunos modelos de corrientes de redes neurales que pueden encontrarse en el cerebro y en el sistema nervioso de los seres vivos. Todos ellos están compuestos de unidades neurales (sustancia gris), de patrones específicos de conexiones axonales (sustancia blanca) y de sinapsis con un predominio inhibitorio (–) o excitatorio (+) (como media, ya que siempre existe una mezcla de proyecciones de ambos tipos). En redes complejas pueden encontrarse conglomerados de submódulos que integran en un mismo circuito estos diferentes elementos básicos o patrones arquitectónicos. Los patrones de potenciales de acción que codifican la información fluyen por los diferentes elementos de estas redes siguiendo una serie de dinámicas temporales. Ambos aspectos, la estructura arquitectónica de las redes y la distribución en el tiempo de estos flujos, determinan el tratamiento de la información. En las redes de proalimentación, la información viaja y se transforma o trata de manera unidireccional de una capa a la siguiente. En las redes con elementos recurrentes o de retroalimentación, la actividad de las unidades de una capa puede influir en el tratamiento de la información de las capas que la preceden. En redes cooperativas, las unidades de un mismo nivel y con fuentes de información independientes se influyen de manera recíproca positivamente, de manera que la actividad de una incrementa el nivel de respuesta de sus compañeras. Finalmente, en redes competitivas, grupos de neuronas de un mismo nivel con entradas de información independientes compiten con el fin de reducir el nivel de actividad de sus competidoras.

por el contrario, un desequilibrio extremo de actividades entre la región intacta y la región lesionada, en el cual la región alterada y sus redes asociadas presentan dobles efectos de supresión: por una parte, los derivados de la lesión y, por otra, los generados por una sobreinhibición no contrarrestada procedente de la región intacta. La mayoría de las interacciones entre regiones homólogas de ambos hemisferios se produce mediante redes recíprocas competitivas a través de axones que atraviesan el cuerpo calloso.

> Las redes neurales y las neuronas que las componen se encargan del procesamiento de las funciones cerebrales. Sus capacidades dependen de la estructura de sus conexiones y de los patrones y las dinámicas temporales de los flujos de impulsos.

Implicaciones de la organización cerebral en redes neurales

Desde la segunda mitad del siglo XIX y hasta casi finales del siglo XX la neurociencia consideraba que el procesamiento cerebral que daba lugar a determinados comportamientos tenía lugar en el nivel de regiones cerebrales circunscritas (módulos). Esta visión, denominada localizacionismo o situacionismo, estaba fuertemente influida por la fuente principal de evidencia científica sobre relaciones entre funciones y regiones cerebrales que eran los estudios de lesiones focales en animales o pacientes humanos. En este tipo de estudios se utilizaba la relación entre la destrucción de una región cerebral y la abolición de una capacidad cognitiva o comportamiento para generalizar la asociación de una función a una localización cerebral en el cerebro normal (v. cap. 1).

Técnicas invasivas electrofisiológicas de registro intracortical simultáneo en diferentes regiones corticales o, más recientemente, métodos de neuroimagen y de registro de la actividad neural como los indicados (MEG, EEG, PET y RMf) han demostrado que, aunque una parte del procesamiento cognitivo se realiza en circuitos y redes locales, las interacciones entre nodos localizados en regiones más lejanas por medio de conexiones rápidas de largo alcance (*long-range connectivity*) son un elemento esencial de la actividad cerebral asociada a capacidades, habilidades y comportamientos concretos. En oposición al localizacionismo, el enfoque que considera las funciones cognitivas y el comportamiento como funciones emergentes de la activación de sistemas cerebrales complejos organizados en redes se denomina conectivismo (v. Recuadro 2-2).

Del conectivismo cerebral se derivan tres implicaciones importantes para la neurociencia cognitiva:

- En un cerebro intacto, la exploración de las bases cerebrales de la mayoría de las funciones cerebrales complejas (de tipo motora, sensorial o cognitiva) requiere determinar las regiones cerebrales que, formando una red, participan en el tratamiento de la información. La exploración también depende de las direcciones y del tiempo de aparición de los flujos de señales o impulsos bioeléctricos. Aunque algunas funciones son procesadas en el nivel de una red de ámbito local, hay muchas otras que dependen de una red o circuito cerebral muy extenso, de tal manera que las funciones que emergen se deben interpretar como el resultado de las diferentes operaciones y transformaciones efectuadas por medio de los diferentes nodos del circuito.
- Los efectos de una lesión cerebral inicialmente focal se transmiten a través de sus conexiones y afectan a nodos en distintas localizaciones de la misma red neural. Estos efectos a distancia están mediados por la pérdida de la actividad sináptica de entrada procedente de las regiones inicialmente lesionadas o por la degeneración (anterógrada o retrógrada) de los axones o cuerpos neurales que bilateralmente conectaban o inervaban ambas estructuras. El grado de afectación en red depende, entre otros factores, del volumen de la lesión inicial y de la riqueza y el signo de las conexiones.
- Finalmente, las redes neurales son la base de las posibles recuperaciones o compensaciones espontáneas de los comportamientos afectados por una lesión focal. Los nodos cerebrales intactos o no excesivamente alterados de una red (que participaban o no participaban previamente en el desarrollo de una función específica) pueden adquirir de manera espontánea o después de una rehabilitación intensiva la capacidad de ejecutarlas. En general, son aquellas regiones anatómicas con características neurales y pa-

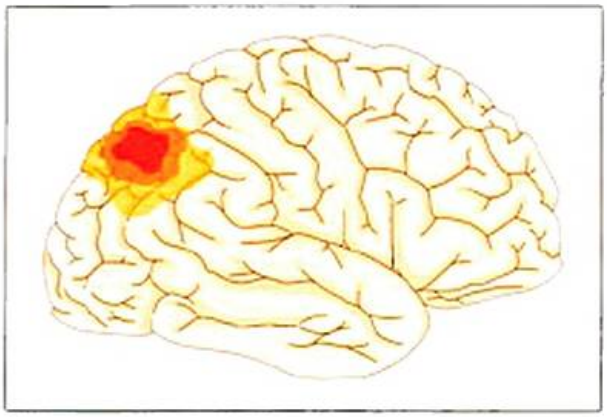


Figura 2-16. Corteza parietal posterior del hemisferio derecho. Representación –en la región parietal posterior del hemisferio derecho– de las localizaciones de las lesiones prototípicas que generan negligencia espacial.

El conectivismo considera las redes neurales como sistemas complejos de nodos de neuronas y conexiones de sustancia blanca, como los pilares de organización y el procesamiento de la información y la emergencia del comportamiento del sistema nervioso.

Recuadro 2-2. Negligencia espacial

- Los estudios de lesiones en seres humanos habían determinado que la destrucción de las regiones parietales posteriores del hemisferio derecho producía un síntoma clínico conocido como negligencia espacial (Fig. 2-16). Los pacientes afectados por este tipo de lesiones pierden la capacidad de dirigir o mantener su atención hacia zonas específicas del espacio visual o auditivo del lado opuesto a la lesión, hecho que los incapacita para detectar y localizar objetos o fenómenos en estas regiones.
- Basándose en estas observaciones, durante mucho tiempo la neurociencia consideró que la región cerebral encargada de procesar la información espacial y distribuir la atención en áreas específicas del espacio era la región parietal posterior del hemisferio derecho. Estudios de neuroimagen realizados en los últimos 10 años han demostrado que la distribución de la atención espacial es una función compleja que depende del equilibrio de actividades dentro de una extensa red cerebral que conecta regiones frontales, parietales y probablemente temporales de ambos hemisferios. La participación de todos estos módulos o de algunos de ellos depende de los detalles de la función o problema que hay que resolver. Por ejemplo, los patrones de activaciones cambian en función de que se trate de detectar la presencia de cualquier tipo de estímulo en el campo visual según un procesamiento reflexivo o *bottom-up* o exógeno, o –por el contrario– que se trate de detectar la presencia de un objeto de ciertas características –conocidas con anterioridad– en un entorno donde hay otros objetos, proceso de tipo *top-down* o endógeno.
- Éste es un buen ejemplo de la evolución de una interpretación localizacionista (o de módulos), a una interpretación conectivista (o de redes) para una misma función, gracias al uso de técnicas de neuroimagen (PET o RMf) que permiten medir la actividad cerebral durante el desarrollo de una función en todo el cerebro a la vez.

trones de conexiones (entradas y salidas) más similares y más próximas a las lesionadas las que tienen mayor probabilidad de retomar la función.

COMUNICACIÓN SINÁPTICA: NEUROTRANSMISIÓN

Tal como hemos visto en apartados anteriores, la función cerebral depende de un diálogo constante entre las unidades estructurales del sistema nervioso, las neuronas. Esta comunicación se realiza principalmente en lugares específicos, altamente especializados, denominados sinapsis.

Las neuronas se comunican entre sí mediante señales eléctricas y químicas. En las denominadas sinapsis eléctricas o electrotónicas se produce un intercambio bidireccional de corriente eléctrica sin demora entre dos neuronas, mientras que en las sinapsis químicas la comunicación se realiza mediante mensajeros químicos, denominados neurotransmisores. Los neurotransmisores son liberados desde la neurona presináptica hacia el espacio sináptico y difunden hasta la neurona postsináptica provista de receptores específicos. La unión del neurotransmisor con los receptores postsinápticos desencadena una serie de cambios metabólicos y/o en las propiedades eléctricas de la neurona postsináptica, modificando la función nerviosa.

Desde el punto de vista fisiológico, la modificación de la función nerviosa se traduce en cambios en la excitabilidad neuronal. Una neurona individual se podrá ver excitada o inhibida por la acción de otras neuronas. Los efectos excitadores e inhibidores de una sinapsis química dependerán tanto del neurotransmisor liberado como del receptor postsináptico sobre el que actúa. No obstante, las acciones excitatorias o inhibitorias no se producen en sentido absoluto, es decir, el efecto final sobre una neurona postsináptica dependerá de la integración de múltiples contactos presinápticos y de acciones neuromoduladoras por parte de mensajeros químicos específicos, que modificarán la probabilidad de que la neurona postsináptica resulte finalmente excitada o inhibida.

Para entender el funcionamiento de las diferentes redes neuronales y su contribución al desarrollo de las funciones cognitivas, a continuación se estudiarán la anatomía y la fisiología de la sinapsis, así como las propiedades de los neurotransmisores y neuromoduladores, su distribución y sus receptores en el encéfalo.

¡ Las neuronas se comunican entre sí mediante señales eléctricas y químicas.

Naturaleza eléctrica y química de la comunicación neuronal

Como se ha señalado al inicio del capítulo, la transmisión sináptica se puede realizar a través de sinapsis eléctricas o sinapsis químicas. La transmisión a través de sinapsis eléctricas es rápida y relativamente sencilla. Su función se limita al paso de corrientes despolarizantes entre dos neuronas en contacto íntimo y, a diferencia de las sinapsis químicas, generalmente no producen modificaciones duraderas en la neurona postsináptica. Por su parte, en la sinapsis química se produce una demora en la comunicación, que puede ir desde los 0,3 hasta los 5 ms de duración. La sinapsis química puede provocar efectos excitatorios e inhibitorios y modificar las propiedades eléctricas de la neurona postsináptica de forma duradera, desde períodos de milisegundos hasta varios minutos. Además, una de las características más significativas que diferencian ambos tipos de sinapsis es que la transmisión entre las sinapsis eléctricas es generalmente bidireccional, mientras que en las sinapsis químicas la transmisión es unidireccional, desde la neurona presináptica hacia la neurona postsináptica.

¡ Se denomina sinapsis a la zona especializada en la que se transmite la información entre dos neuronas o entre una neurona y una célula efectora. La transmisión sináptica es el proceso mediante el cual las células nerviosas se comunican entre sí.

Sinapsis eléctricas

Las sinapsis eléctricas se forman a través de uniones estrechas (*gap junctions*) que implican la oposición de las membranas de neuronas adyacentes conteniendo canales formados por unas proteínas conocidas como conexinas. Mediante técnicas de criofractura (*freeze-fracture*) es posible observar la ultraestructura de las uniones estrechas a través del microscopio electrónico. Este tipo de técnicas muestra la existencia de un pequeño espacio de 2-4 nm de separación entre neuronas que forman una sinapsis eléctrica (Fig. 2-17). Este espacio intersináptico es sensiblemente inferior al observado entre las membranas presinápticas y postsinápticas en la sinapsis química (20-40 nm). Los canales formados por las conexinas permiten

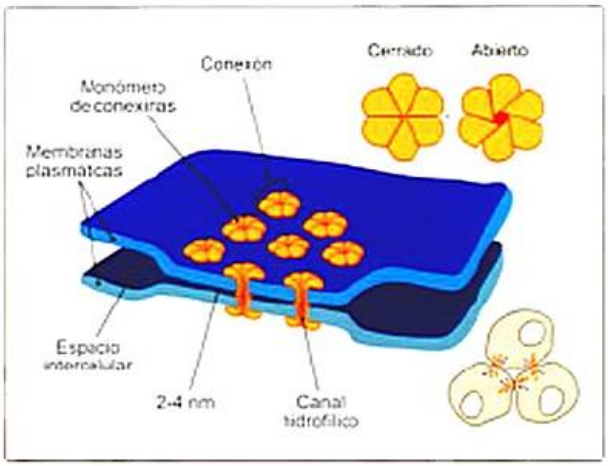


Figura 2-17. Sinapsis eléctrica. En la imagen se observa cómo los canales formados por las conexinas permiten la comunicación directa entre el citoplasma de las células acopladas, a través de poros de un diámetro aproximado de 1,6 a 2 nm. También se representan en la parte superior derecha de la imagen dos conexones (uno abierto y otro cerrado) conformados por seis monómeros de conexinas. El conexón forma un hemicanal, de manera que al juntarse dos conexones por la oposición de las membranas de neuronas adyacentes se configura la unión estrecha entre dichas células.

la comunicación directa entre el citoplasma de las células acopladas a través de poros de un diámetro aproximado de 1,6 a 2 nm. El tamaño relativamente grande de estos poros permite el paso de moléculas pequeñas, generalmente inferiores a 1 kDa, por lo que además de implicarse en la comunicación electrotónica, las sinapsis eléctricas se han implicado en procesos de comunicación metabólica realizados mediante el intercambio de señales de segundos mensajeros como el inositoltrifosfato (IP$_3$) y el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). En el sistema nervioso se han observado acoplamientos a través de estas uniones entre neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, células de microglía y ependimales. Generalmente, los acoplamientos entre neuronas suelen realizarse entre células del mismo tipo, por ejemplo, entre interneuronas GABA-érgicas corticales inmunorreactivas a parvoalbúmina. No obstante, en algunos casos es posible observar acoplamientos entre distintos tipos de neuronas y acoplamientos heterocelulares entre neuronas y astrocitos.

Las conexinas son una familia de proteínas compuesta por unas 20 isoformas diferentes en mamíferos, de las cuales alrededor de la mitad se expresan en el SNC con variaciones en función del tipo celular y la fase del desarrollo. Las diferentes conexinas son nombradas en función de su peso molecular dado en kDa (p. ej., Cx26, Cx43). En el cerebro adulto, la mayor parte de las uniones neuronales que forman sinapsis eléctricas están compuestas por Cx36 y Cx45, y se localizan en diversas regiones, como hipocampo, tálamo, *locus ceruleus* y corteza cerebral. Las sinapsis eléctricas se asocian con oscilaciones rítmicas y sincronización de grupos neuronales. Además, estas sinapsis se han visto implicadas en trastornos neurológicos como isquemia cerebral, epilepsia, tumores cerebrales y en las enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer y Parkinson.

Las sinapsis eléctricas permiten una comunicación rápida y conectar grandes grupos neuronales sincronizando su actividad. Dado que las corrientes eléctricas pueden fluir al mismo tiempo a través de las neuronas acopladas, varias células pueden comportarse de forma coordinada como una sola neurona de gran tamaño. Una propiedad importante observada en redes neocorticales de interneuronas acopladas a través de sinapsis eléctricas es que las células que forman la red pueden comportarse de forma independiente cuando su acoplamiento o la estimulación son débiles. Sin embargo, cuando estas interneuronas son despolarizadas por estímulos mayores pasarían a comportarse de forma sincrónica. Diferentes ritmos de actividad sincrónica mediados por acoplamientos electrotónicos han sido observados en áreas neocorticales, el hipocampo y regiones troncoencefálicas como el núcleo de la oliva inferior y el *locus ceruleus*. Estos patrones de actividad consisten en oscilaciones rápidas (4-12 Hz para el ritmo theta y 20-70 Hz para el ritmo gamma) y ultrarrápidas (100-600 Hz), como en el caso de los denominados rizos (*ripples*), observados durante el sueño de ondas lentas.

> Numerosos estudios han relacionado las diferentes formas de sincronización neuronal en las que se encuentran implicadas sinapsis eléctricas con una gran variedad de procesos sensoriales, motores y cognitivos, como la atención, el aprendizaje y la memoria.

Sinapsis químicas

Anatomía de la sinapsis química

El término *sinapsis* fue acuñado en 1897 por Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952) para referirse a la relación entre dos células que permite el intercambio de información en el sistema nervioso (Fig. 2-18). Así definido, el término sinapsis remitía a características tanto morfológicas como funcionales, aunque las primeras imágenes que mostraban su estructura no se obtuvieron hasta la década de 1950 con el desarrollo de las técnicas de microscopía electrónica (para profundizar en este tema, se recomienda leer el cap. 4).

A través del microscopio electrónico es posible diferenciar los diferentes componentes ultraestructurales de una sinapsis química (Fig. 2-19). Una sinapsis entre dos neuronas adyacentes se compone de un elemento presináptico, generalmente un terminal axónico, y otro postsináptico que puede ser una espina o un tallo dendríticos, una porción de soma o incluso un axón. Los componentes presinápticos y postsinápticos están separados por un espacio de unos 20 nm de ancho, que es denominado hendidura sináptica y que refleja la independencia citoplasmática de ambas neuronas en comunicación. En el compartimento presináptico se encuentran nubes de vesículas sinápticas que, con un diámetro medio aproximado de 50 nm, se encargan de almacenar los neurotransmisores. Junto a estas vesículas pueden aparecer en menor número otras con un diámetro mayor (70-200 nm), cuyo centro resulta electrodenso. Estas grandes vesículas de centro elec-

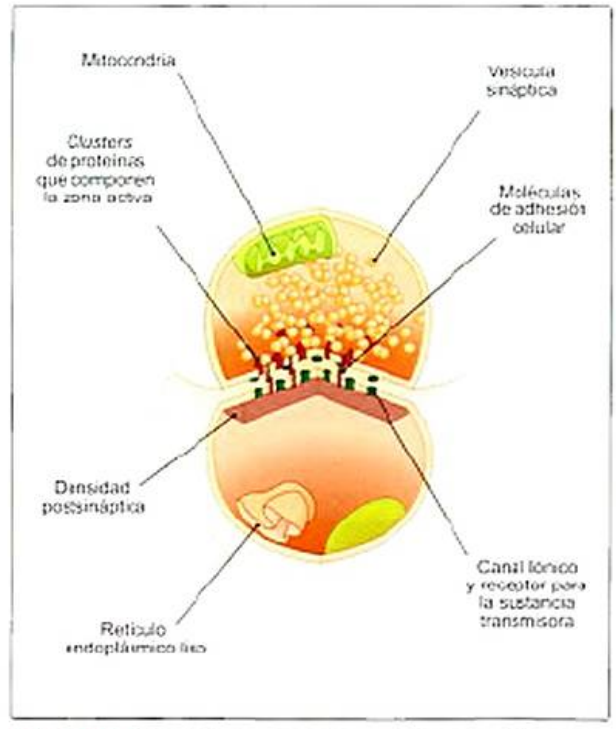


Figura 2-18. Diagrama de una sinapsis química en el sistema nervioso central. En la parte superior de la imagen se observa el botón terminal de la neurona presináptica, y en la parte inferior se representa una espina dendrítica de la neurona postsináptica.

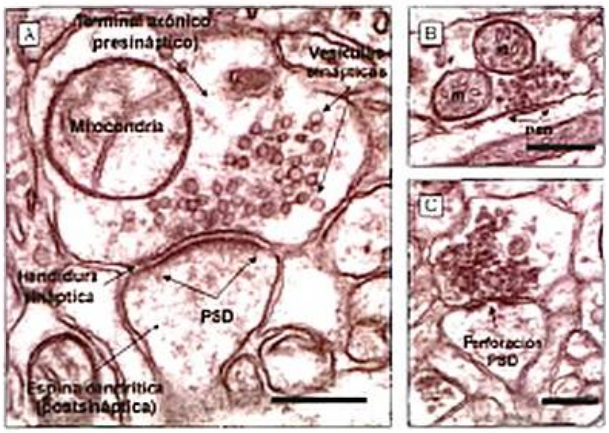


Figura 2-19. Ultraestructura de la sinapsis química. **A)** Principales componentes anatómicos de una sinapsis axoespinosa asimétrica (excitatoria). Escala = 40 nm. **B)** Sinapsis axosomática (inhibitoria) con una densidad postsináptica poco prominente. Escala = 50 nm. **C)** Sinapsis axoespinosa asimétrica perforada. Escala = 40 nm. m: mitocondria; PSD: densidad postsináptica.

trodenso suelen contener transmisores neuropeptídicos y participar en acciones lentas, difusas y de tipo neuromodulador que serán descritas más adelante. También en el compartimento presináptico se pueden apreciar elementos estructurales de la célula como filamentos de citoesqueleto y otras orgánelas como mitocondrias, túbulos de retículo endoplásmico y endosomas que se encargarían, respectivamente, de procesos locales de tipo energético, del almacenamiento de Ca^{2+} y de la endocitosis o reciclaje de vesículas sinápticas. En la cara citoplasmática (interna) de la membrana presináptica se puede apreciar un material electrodenso que constituye la denominada zona activa de la sinapsis. Esta región presináptica está formada por la acumulación de moléculas implicadas en el proceso de exocitosis de las vesículas sinápticas que, tal como se ha descrito al principio del capítulo, permite la liberación de los neurotransmisores al espacio sináptico. El componente postsináptico puede ser tanto una porción de soma, un tallo dendrítico, una espina dendrítica o incluso un segmento axónico y se identifica basándose en un agregado denso de material en la cara intracelular de la membrana plasmática. Este material, prácticamente opaco al paso de electrones en el microscopio electrónico, se conoce como densidad postsináptica y consiste en un entramado bien organizado de moléculas de adhesión celular, proteínas de citoesqueleto, receptores de membrana, canales y moléculas de andamiaje, junto con moléculas de señalización intracelular.

Clasificación de los distintos tipos de sinapsis químicas

Las sinapsis se pueden clasificar en función de las características morfológicas de los elementos presinápticos, postsinápticos y de la hendidura sináptica. Según la nomenclatura propuesta por Gray en 1959, las sinapsis se pueden dividir en dos grandes grupos: tipo I y tipo II.

Las *sinapsis de tipo I* son aquellas formadas por terminales axónicos que contienen vesículas redondeadas, y su diana postsináptica suele ser una espina o tallo dendrítico con una densidad postsináptica prominente.

Las *sinapsis de tipo II* están formadas por terminales axónicos que contienen vesículas ovaladas. Estas sinapsis, que contactan generalmente porciones de soma o tallos dendríticos, presentan una densidad postsináptica menos prominente y una hendidura sináptica más estrecha, de unos 12 nm de ancho (fig. 2-19). Según la nomenclatura posterior de Colonnier (1968), las sinapsis de tipos I y II pueden denominarse *asimétricas* y *simétricas*, respectivamente.

La separación morfológica de sinapsis en asimétricas y simétricas está igualmente relacionada con la naturaleza química de éstas. Numerosos estudios han revelado que las sinapsis glutamatérgicas tienen la ultraestructura de sinapsis asimétricas, mientras que las sinapsis simétricas suelen contener el neurotransmisor GABA (ácido γ-aminobutírico). De esta forma, en general, las sinapsis asimétricas y simétricas se pueden considerar como sinapsis excitatorias e inhibitorias, respectivamente. Sin embargo, existen ciertas excepciones, como en la médula espinal, la sustancia negra, los ganglios basales y los colículos, donde ciertas sinapsis GABA-érgicas presentan la ultraestructura de sinapsis asimétricas. Por otra parte, los terminales axónicos inmunoreactivos para péptidos como la colecistoquinina (CCK), el neuropéptido Y (NPY), el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la somatostatina o las taquicininas forman predominantemente, aunque no exclusivamente, sinapsis simétricas. Por último, los terminales colinérgicos y monoaminérgicos pueden formar tanto sinapsis asimétricas como simétricas o liberar su contenido de forma difusa sin formar sinapsis propiamente.

Atendiendo a las características morfológicas de la densidad postsináptica, las sinapsis se pueden clasificar en perforadas y no perforadas. En ocasiones se observan múltiples puntos de unión en una misma sinapsis, con vesículas acumuladas frente a ellos formando múltiples sitios de liberación sobre una densidad postsináptica que se muestra discontinua o perforada (fig. 2-19). Este tipo de perforaciones es más común en sinapsis de mayor tamaño y permite definir a estas sinapsis como sinapsis perforadas. Por su parte, toda sinapsis con una densidad postsináptica continua pasaría a considerarse como sinapsis no perforada. Las sinapsis perforadas parecen estar asociadas con los procesos de sinaptogénesis e implicadas en la reorganización plástica de redes neurales. Por ejemplo, durante el desarrollo se produce un incremento significativo de este tipo de sinapsis en la neocorteza y el hipocampo, coincidiendo con los períodos más activos y rápidos de sinaptogénesis. Asimismo, el enriquecimiento ambiental se asocia con aumentos del número de densidad postsináptica perforadas y una mejora de la funciones cognitivas, mientras que –por el contrario– durante el envejecimiento se observa una disminución en el número y el tamaño de sinapsis perforadas hipocampales, que puede asociarse con deterioros de la función mnésica. Finalmente, la observación de cambios en la densidad y el tamaño de estas sinapsis tras la inducción de potenciación a largo plazo en el hipocampo pone de manifiesto la importancia de las sinapsis perforadas para los procesos de plasticidad sináptica (v. Reorganización estructural y potenciación a largo plazo, cap. 17, para

un análisis del papel de sinapsis perforadas en procesos de aprendizaje y memoria).

Existen diferencias importantes en la función de las sinapsis excitatorias perforadas y no perforadas. Las sinapsis perforadas poseen un mayor número de receptores glutamatérgicos de tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) que del tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), aunque la concentración de receptores NMDA es generalmente superior a la encontrada en sinapsis no perforadas. Por su parte, parece que aproximadamente un 40 % de las sinapsis no perforadas, que sobrepasan significativamente en número a las perforadas, carecen de receptores AMPA. Esta concentración específica de receptores en las sinapsis glutamatérgicas determina las propiedades funcionales de las sinapsis. Se ha propuesto que las sinapsis no perforadas podrían considerarse como sinapsis «silentes», que representan sinapsis en potencia o de nuevo crecimiento. Por otro lado, las sinapsis perforadas serían las principales implicadas en la despolarización dendrítica y somática, contribuyendo al aumento de la transmisión asociado con diferentes formas de plasticidad sináptica, dado que pueden evocar mayores respuestas postsinápticas en comparación con las sinapsis no perforadas. Además, la expresión de receptores AMPA en sinapsis perforadas depende igualmente de la distancia respecto al soma en que se forma el contacto, observándose una mayor inmunorreactividad para estos receptores en regiones dendríticas distales que en las proximales. De esta forma, como se ha visto en neuronas piramidales de la región CA1 hipocampal, las sinapsis perforadas pueden desempeñar un papel importante en la integración sináptica, contrarrestando la disminución del potencial sináptico en su propagación por las dendritas.

Adicionalmente, las sinapsis son clasificadas en función de la diana postsináptica y su origen presináptico, indicando por lo tanto el sentido en que se está produciendo la transmisión sináptica. Tal como se ha señalado al principio del capítulo, aquellas cuyo origen presináptico sea un terminal axónico se denominarán axoaxónicas, axodendríticas, axoespinosas o axosomáticas. Si una porción de soma hace de elemento presináptico, se las denominará sinapsis somatoaxónicas o somatodendríticas, y si el elemento presináptico es una dendrita, sinapsis dendroaxónicas o dendrodendríticas. No obstante, el tipo de sinapsis más abundante en el SNC es el de las sinapsis asimétricas axoespinosas. En la corteza cerebral, se estima que las sinapsis asimétricas constituyen el 75-95 % del total de sinapsis, mientras que las sinapsis simétricas formarían el restante 5-25 %. Todas estas alternativas en la organización anatómica de los contactos sinápticos reflejan diferentes modos de conectividad neuronal y determinarán propiedades específicas de la función sináptica. Por ejemplo, las interneuronas GABA-érgicas denominadas *células en candelabro* forman sinapsis axoaxónicas, contactando el segmento inicial del axón de neuronas glutamatérgicas, lo que les permite poseer el control último sobre el *output* o descarga de células piramidales en regiones neocorticales. Este tipo de sinapsis tiene así un efecto primario inhibitorio de la funcional neuronal que resulta altamente efectivo por su localización estratégica sobre el segmento inicial axonal. No obstante, también se ha visto que este tipo de sinapsis participa en la sincronización neuronal, en el control del ritmo theta (4-8 Hz) hipocampal, observado durante exploración ambiental y sueño REM (movimientos oculares rápidos), y en el fenómeno de los rizos rápidos (120-200 Hz). Estas sinapsis tienen, pues, una función crítica en el control de la excitabilidad neuronal, manteniendo un adecuado balance entre excitación e inhibición. De esta forma, se ha asociado la alteración en la densidad o la función de estas sinapsis con la patogenia de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos como la epilepsia y la esquizofrenia.

> Las sinapsis se pueden clasificar en función de diferentes características de los elementos presinápticos, postsinápticos y de la hendidura sináptica.

Neurotransmisores y neuromoduladores

Propiedades y tipos de neurotransmisores

Como ya se ha señalado, en el cerebro las neuronas se comunican entre sí liberando mensajeros químicos conocidos como neurotransmisores. El término neurotransmisor se utiliza genéricamente para denominar toda molécula que, liberada en la sinapsis química, permite la comunicación neuronal. Sin embargo, cualquier sustancia química candidata a ser considerada como un neurotransmisor ha de cumplir una serie de criterios específicos:

- La sustancia candidata ha de ser sintetizada en la neurona y estar presente en los terminales axónicos. Al respecto, se considera que la detección en la neurona presináptica de las enzimas y los precursores necesarios para su síntesis es una prueba de su naturaleza como posible neurotransmisor. No obstante, dicha prueba puede resultar insuficiente, por ejemplo, en el caso de algunos aminoácidos como el glutamato, el cual es necesario para otras funciones metabólicas y funciones relacionadas con la síntesis de proteínas.
- La sustancia debe ser liberada en cantidad suficiente para ejercer sus efectos sobre neuronas adyacentes a través de la interacción con receptores específicos. En función de una estimulación eléctrica, la despolarización de la membrana presináptica debería provocar un influjo de Ca^{2+} hacia el interior del terminal, y la movilización de las vesículas y liberación del neurotransmisor deberían producirse en función del aumento de la concentración intracelular del Ca^{2+}. Por otro lado, para que un neurotransmisor ejerza un efecto es necesario que se encuentren receptores específicos en la neurona postsináptica.
- Su aplicación exógena debe reproducir los efectos fisiológicos producidos tras la liberación del transmisor endógeno. Asimismo, si la aplicación de un inhibidor de la acción de dicha sustancia bloquea igualmente la transmisión fisiológica, se considera una prueba robusta de la naturaleza de la sustancia candidata como neurotransmisor.
- Finalmente, debe existir algún mecanismo de degradación, inactivación o recaptación de la sustancia que permita su eliminación de su lugar de acción, es decir, de la hendidura sináptica. Dichos mecanismos resultan esenciales para controlar la concentración de neurotransmisores en la hendidura sináptica y, por lo tanto, para regular la actividad sináptica.

¡ En función de su estructura química, los neurotransmisores pueden ser divididos en dos grandes grupos: aminoácidos de pequeño tamaño y aminas biógenas.

Dentro del grupo de aminoácidos, el glutamato y el GABA son los principales neurotransmisores con acción excitatoria e inhibitoria de las respuestas neuronales. Por su parte, al grupo de aminas biógenas pertenecen la acetilcolina (ACh), la serotonina (5-HT), la noradrenalina y la dopamina. Las propiedades específicas de todos estos neurotransmisores se verán en detalle más adelante, incluyendo una descripción de su distribución en el encéfalo y los tipos de receptores con los que interactúan.

Propiedades y tipos de receptores

El primer paso en la comunicación sináptica es la liberación de neurotransmisor desde las vesículas sinápticas. Con la llegada de un potencial de acción al terminal axónico se produce la apertura de canales de Ca^{2+} y el flujo de iones hacia el espacio intracelular, lo que desencadena la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y su vaciado dentro de la hendidura sináptica. Los neurotransmisores, una vez liberados en el espacio sináptico, son ligados por receptores específicos. Los receptores son proteínas especializadas localizadas en la membrana de la neurona postsináptica. La unión del neurotransmisor con el receptor modifica la función de la neurona postsináptica, alterando las propiedades eléctricas de la membrana a través del flujo o intercambio de iones entre el espacio extracelular y el intracelular o induciendo una serie de reacciones metabólicas mediadas por la acción de los denominados segundos mensajeros intracelulares.

Existen dos grandes familias de receptores postsinápticos: *ionotrópicos* y *metabotrópicos*. Los receptores ionotrópicos están dotados de una región para reconocer y ligar los neurotransmisores y contienen un segmento que forma un canal iónico. Estos receptores se pueden considerar igualmente como canales iónicos activables por ligando y median efectos rápidos en el sistema nervioso, provocando cambios en la conductancia iónica y en el potencial de membrana en la neurona postsináptica. Por otro lado, los neurotransmisores también provocan respuestas más lentas, induciendo cambios metabólicos de mayor duración en la neurona postsináptica. Estos cambios se producen por la activación de los denominados receptores metabotrópicos. A diferencia de los receptores ionotrópicos, éstos no consisten en canales iónicos, si bien también son capaces de modificar la actividad de canales iónicos de forma indirecta. Para ejercer sus efectos, en la mayoría de los casos estos receptores activan moléculas intermediarias conocidas como *proteínas G*, por lo que estos receptores se conocen igualmente como *receptores acoplados a proteína G*. Las proteínas G actúan principalmente activando enzimas encargadas de la producción de los *segundos mensajeros*, como los nucleótidos cíclicos (AMPc, guanosinmonofosfato cíclico [GMPc]), el IP_3, el diacilglicerol (DAG) o el propio Ca^{2+}, entre otros (en estos casos, el neurotransmisor se considera el primer mensajero). Estos segundos mensajeros intracelulares pueden desplazarse por distintos lugares en la neurona postsináptica y realizan diversas funciones, desde modificar la actividad de canales iónicos hasta alterar la síntesis de proteínas al acceder al núcleo celular e interactuar con genes específicos.

Las proteínas G están formadas por tres subunidades (α, β, γ). Existen diferentes clases de subunidades α que forman diferentes subtipos de proteínas G (Gs, Gi/Go y Gq), asociadas con funciones diferentes. Las proteínas Gs estimulan la actividad de la enzima adenilato-ciclasa, que a su vez estimula la producción de AMPc. Por su parte, las proteínas Gi inhiben la adenilato-ciclasa y modulan la actividad de canales de K^+ y Ca^{2+}. Finalmente, las proteínas Gq activan la fosfolipasa C (PLC) implicada en la producción de DAG e IP_3, que provocan una elevación en la concentración de Ca^{2+} intracelular y, con ello, la activación de proteínas-cinasas dependientes de Ca^{2+} que modifican diversas funciones celulares.

Por otro lado, en la comunicación sináptica se producen efectos transinápticos con modulación retrógrada de la función de la neurona presináptica. Por ejemplo, estos efectos pueden influir en la tasa de liberación de transmisores desde los terminales presinápticos mediante la activación de receptores anclados en la propia membrana presináptica (*autorreceptores*), por medio de la liberación postsináptica de *mensajeros retrógrados* como el óxido nítrico, o a través de la interacción de *moléculas de adhesión sináptica*, como las neuroliguinas y neurexinas, que realizan un puente entre el aparato postsináptico y la maquinaria molecular presináptica implicada en la liberación del transmisor.

¡ Existen dos grandes familias de receptores postsinápticos: los receptores ionotrópicos y los receptores metabotrópicos.

Concepto de neuromodulador y propiedades funcionales

Determinadas sustancias pueden actuar como mensajeros neuroactivos a pesar de no cumplir todos los criterios para ser considerados neurotransmisores. Estos mensajeros son conocidos como *neuromoduladores*, por su capacidad de modular la transmisión sináptica.

Basándose en el origen químico, los neuromoduladores se pueden clasificar en tres grupos: neuropéptidos, derivados del ácido araquidónico como el endocannabinoide anandamida, y gases como el óxido nítrico y el monóxido de carbono (CO). Aunque algunos neuromoduladores presentan características muy similares a los neurotransmisores clásicos, es posible diferenciarlos en función de los siguientes criterios:

- La expresión de los neuromoduladores es generalmente menor que la de los neurotransmisores; no obstante, los neuromoduladores suelen ser efectivos en bajas concentraciones.
- A diferencia de los neurotransmisores, los neuromoduladores suelen ser incapaces de inducir cambios rápidos en la transmisión sináptica; su acción suele ser lenta y duradera, ejercida a través de receptores metabotrópicos asocia-

dos a proteínas G y de sistemas de segundos mensajeros intracelulares.
- Los neuromoduladores raramente cuentan con mecanismos rápidos de inactivación, como los mecanismos de recaptación.
- Suelen ejercer su acción de forma indirecta, interactuando con neurotransmisores, siendo habitual que en una misma neurona coexistan ambos tipos de mensajeros.
- Los efectos directos de los neuromoduladores sobre la transmisión sináptica suelen ser más débiles que los de los neurotransmisores.

Con excepción del glutamato y el GABA, que generalmente representan neurotransmisores clásicos por su modo de acción, los sistemas de ACh, dopamina, 5-HT y noradrenalina son considerados alternativamente como sistemas neuromoduladores, dado que habitualmente no parecen limitarse a tener una acción meramente excitatoria o inhibitoria de la transmisión sináptica. Sin embargo, en el presente capítulo se mantendrá la denominación de neurotransmisores para hacer referencia a estos sistemas. Los efectos diferenciales de estos transmisores sobre la transmisión sináptica (una función clásica de neurotransmisor o una acción neuromoduladora) dependen del tipo de receptor postsináptico al que se vean ligados. La mayoría de estos neurotransmisores pueden unirse a receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos y, por lo tanto, pueden mediar cambios postsinápticos rápidos o lentos con función neuromoduladora.

La transmisión sináptica se puede ver alterada por drogas o fármacos que afecten los distintos pasos por los que pasa un neurotransmisor, desde su síntesis hasta la recaptación o inactivación, pasando por su liberación y eventual interacción con los receptores. Los neurotransmisores son sintetizados en el cuerpo neuronal y transportados de forma anterógrada a lo largo del axón hasta los terminales sinápticos, donde serán almacenados en las vesículas sinápticas. En los terminales axónicos se encuentran dos tipos vesículas. Las más abundantes, vesículas de pequeño tamaño y centro claro, suelen almacenar los neurotransmisores clásicos de acción rápida, mientras que moléculas de mayor tamaño como los neuropéptidos suelen estar almacenadas en vesículas de mayor tamaño y con un centro electrodenso. Los neurotransmisores del grupo de las aminas pueden ser almacenados en cualquiera de estos dos tipos de vesículas. En un mismo terminal axónico pueden encontrarse tanto vesículas pequeñas como las de centro electrodenso, lo que supone un correlato morfológico de la coexistencia, en una misma neurona, de neurotransmisores de acción rápida y neuromoduladores, refrendado por numerosos estudios que han combinado técnicas inmunohistoquímicas y microscopia electrónica. Este hecho ha permitido establecer el concepto de *cotransmisión* como una característica general de la transmisión química, que implica que una misma neurona puede ejercer tanto acciones de tipo rápido a través de neurotransmisores clásicos (p. ej., glutamato o GABA), como acciones lentas moduladoras a través de aminas o neuropéptidos.

El papel neuromodulador de los neuropeptidos y aminas se explica en parte debido a que las vesículas de centro electrodenso suelen liberar su contenido de forma difusa en localizaciones no sinápticas. Este tipo de transmisión, también denominada *transmisión por volumen*, permite a los transmisores químicos actuar sobre múltiples dianas lejanas respecto al punto de liberación y sobre receptores localizados en distintos puntos de la sinapsis. Pueden interactuar con receptores cercanos a la sinapsis, con receptores presinápticos, o con rereptores extrasinápticos situados lejos de la sinapsis. Este tipo de acciones sobre receptores extrasinápticos también se ha observado para neurotransmisores clásicos de acción rápida, como el glutamato o el GABA, y en diversas áreas cerebrales.

La transmisión sináptica puede igualmente verse modulada de forma retrograda a través de la acción de mensajeros retrógrados, como los endocannabinoides (eCB). Los eCB como la anandamida o el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), entre otros, son lípidos que actúan como agonistas de los receptores de membrana acoplados a proteína G cannabinoides de tipo 1 (CB1) y de tipo 2 (CB2). En sinapsis centrales, los eCB, al ser liberados desde la neurona presináptica, actúan de forma retrógrada estimulando los receptores CB1, o los CB2 en el cerebelo y áreas del tronco del encéfalo, localizados en la propia membrana del terminal presináptico, provocando una supresión transitoria de la liberación de neurotransmisores y, así, de la transmisión excitatoria o inhibitoria. No obstante, en casos específicos, como en las células de Mauthner de la carpa dorada, se ha constatado que la activación de receptores CB1 por eCB como el 2-AG puede producir una potenciación de la transmisión sináptica mediada por sinapsis químicas y eléctricas. Esta acción moduladora de la transmisión sináptica por parte de los eCB se ha asociado con la regulación de funciones cognitivas y afectivas, dado que se puede observar una elevada expresión de receptores CB1 en regiones corticales, amígdala, ganglios basales e hipocampo.

En términos generales, la liberación de eCB y su acción retrógrada sobre los receptores CB1 presinápticos están asociadas con la activación de receptores metabotrópicos glutamatérgicos, con variaciones en la concentración de Ca^{2+} intracelular y con la función de las enzimas PLC y diacilglicerol-lipasa (DGL). Así, este mecanismo de regulación por eCB estaría vinculado sobre todo a la transmisión y a la plasticidad glutamatérgicas. No obstante, se ha observado igualmente la acción moduladora de la transmisión sináptica por medio de los eCB sobre otros sistemas de neurotransmisión, que involucran a receptores metabotrópicos dopaminérgicos (D_2), receptores colinérgicos muscarínicos (M_1, M_2), receptores serotoninérgicos (5-HT_3) o receptores para orexina y CCK.

Aminoácidos

Aminoácidos excitadores: glutamato

Los aminoácidos L-glutamato y L-aspartato son los neurotransmisores excitadores predominantes en el SNC de los mamíferos. Ambos aminoácidos participan en el metabolismo intermediario, así como en la transmisión neural, por lo que a menudo se hace difícil distinguir entre sus funciones metabólica y neurotransmisora. Su papel como neurotransmisores está refrendado por diversas evidencias experimentales confirmatorias de los requisitos propuestos para considerar una sustancia química como un neurotransmisor. Por ejemplo,

ambos aminoácidos tienen una localización presináptica, siendo almacenados en las vesículas sinápticas y liberados en función de aumentos en la concentración de Ca^{2+} con la llegada de un impulso despolarizante. En los terminales nerviosos se encuentran las enzimas necesarias para su síntesis y, tras su liberación, interactúan con receptores específicos provocando potenciales excitatorios postsinápticos (PEP), que pueden ser bloqueados con la aplicación de sustancias antagonistas. Asimismo, existen mecanismos que permiten su recaptación e inactivación. Por ejemplo, la inactivación del glutamato se puede llevar a cabo por procesos metabólicos a través de su conversión en glutamina y su reincorporación parcial por células de glía.

Tanto el glutamato como el aspartato son aminoácidos no esenciales que no cruzan la barrera hematoencefálica y que son sintetizados a partir de precursores capaces de pasar al cerebro a través de la circulación sanguínea. El glutamato tiene varias vías de síntesis. Cuando funciona como neurotransmisor se sintetiza a partir de glutamina, que se convierte a glutamato a través de la enzima mitocondrial glutaminasa. La glutamina puede obtenerse de las células gliales adyacentes a las neuronas glutamatérgicas. El glutamato es convertido a glutamina por medio de la enzima glutamina-sintetasa localizada exclusivamente en células astrogliales. Una vez formada la glutamina, es transportada a las neuronas donde pasará a glutamato por la vía de la glutaminasa. El glutamato es además un precursor del GABA, principal aminoácido con función inhibitoria en el cerebro que actúa como contrapartida del glutamato, manteniendo el balance de excitación/inhibición neuronal. La conversión de glutamato a GABA se realizará en aquellas neuronas que contengan la enzima ácido glutámico-descarboxilasa (GAD). El glutamato sintetizado en el citoplasma de la neurona presináptica es incorporado en las vesículas sinápticas por medio de transportadores específicos (transportadores vesiculares de glutamato,VGLUT) (VGLUT-1 a VGLUT-3), para posteriormente ser liberado al espacio sináptico con la llegada de un potencial de acción. Concentraciones extracelulares elevadas de glutamato impiden una transmisión eficiente y además pueden causar excitotoxicidad. Por ello, la concentración extracelular de glutamato es controlada de forma precisa en localizaciones tanto sinápticas como extrasinápticas. Este control se lleva a cabo principalmente mediante la recaptación del transmisor por bombas de transporte recaptadoras de aminoácidos excitatorios (EAAT) localizadas en terminales axónicos presinápticos y en astrocitos circundantes. Así, las células gliales, a través de sus transportadores de membrana afines a glutamato y su papel en la síntesis de glutamato, participan en la modulación de la transmisión glutamatérgica controlando la homeostasis y la disponibilidad extracelular de glutamato (Fig. 2-20).

El glutamato puede actuar sobre una variedad de receptores, tanto receptores ionotrópicos (acoplados a canales iónicos) como metabotrópicos (que involucran a sistemas de segundos mensajeros). Los receptores glutamatérgicos son clasificados, además, en función de sus agonistas más comunes. Existen cuatro grupos de receptores bien diferenciados: los receptores activados por NMDA, los activados por AMPA, los receptores de kainato y los activados por quisqualato (receptores glutamatérgicos metabotrópicos [mGluR]). Los receptores NMDA, AMPA y de kainato son receptores de tipo ionotrópico que incorporan un lugar de unión a glutamato que controla la apertura de un canal iónico que permite el paso de iones Na^+ y K^+ y/o Ca^{2+}, provocando respuestas excitatorias rápidas (Fig. 2-20). Los receptores mGluR, activados por quisqualato, son de tipo metabotrópico, siendo receptores acoplados a proteína G implicados en la activación de sistemas de segundos mensajeros que producen efectos más lentos, en comparación con los receptores ionotrópicos (Fig. 2-20).

Existen ocho tipos de receptores metabotrópicos para glutamato (mGluR1-mGluR8), que se han agrupado en tres grupos en función de su asociación con vías específicas de segundos mensajeros y sus propiedades farmacológicas. Por ejemplo, el grupo I incluye los receptores mGluR1 y mGluR5, que actúan a través de la PLC, mientras que los grupos II (mGluR2 y mGluR3) y III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8), que difieren en su afinidad por agonistas específicos, actúan inhibiendo la adenilato-ciclasa.

Los receptores AMPA median en la mayor parte de las respuestas sinápticas excitadoras rápidas en el SNC de los mamíferos; sin embargo, los receptores NMDA han recibido gran atención por su implicación en la plasticidad sináptica y en los procesos de aprendizaje y memoria. Los receptores NMDA están formados por la subunidad NMDA-R1 y una de las siguientes subunidades: NMDA-R2A, NMDA-R2B, NMDA-R2C y NMDA-R2D. Según las distintas combinaciones de estas subunidades, la función de los estos receptores puede variar, dando lugar a distintos tipos de respuesta postsináptica. La respuesta de los receptores NMDA es relativamente lenta respecto a la de otros receptores de tipo ionotrópico. Esto se debe a que en condiciones de potencial de membrana de reposo el canal iónico asociado al receptor se halla bloqueado por iones Mg^{2+} que actúan impidiendo el flujo de corrientes iónicas. Este bloqueo es dependiente de voltaje, siendo necesaria una despolarización de la membrana para provocar una respuesta postsináptica mediada por estos receptores. La apertura de los canales de los receptores NMDA incrementa la permeabilidad para Na^+, K^+ y Ca^{2+}, lo que provoca un incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular que activará diversos procesos que cambiarán las propiedades de la neurona. Este suceso es clave, por ejemplo, para la inducción del fenómeno de la potenciación a largo plazo, considerado como un mecanismo de plasticidad sináptica subyacente al aprendizaje y a la consolidación de la memoria. Se recomienda una lectura del capítulo 6 para una descripción detallada de los mecanismos asociados con la potenciación a largo plazo, y el capítulo 17 para conocer su implicación en los procesos de aprendizaje y memoria).

> Las neuronas glutamatérgicas son especialmente abundantes en la corteza cerebral. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio de las células piramidales que actúan como neuronas de proyección. Estas neuronas contenedoras de glutamato proyectan a gran variedad de estructuras subcorticales incluyendo el hipocampo, el núcleo basolateral de la amígdala, la sustancia negra, el núcleo *accumbens*, los colículos superiores, el núcleo caudado, el núcleo rojo y el puente o protuberancia.

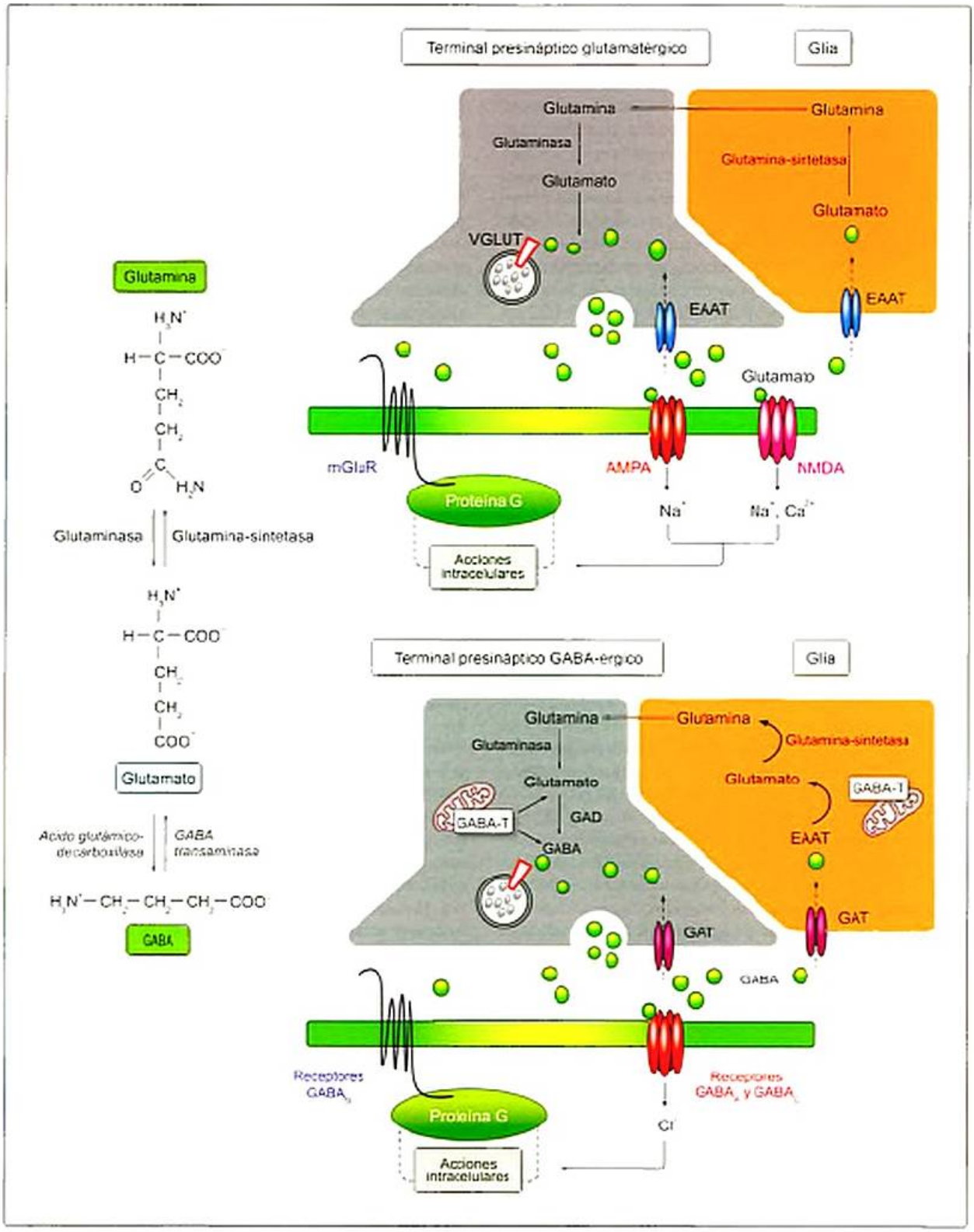


Figura 2-20. Transmisión mediada por aminoácidos. Vías metabólicas de los neurotransmisores glutamato y GABA y representación de los principales elementos en la transmisión glutamatérgica (imagen superior) y GABAérgica (imagen inferior). AMPA (receptor AMPA): ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico); EAAT: bomba de transporte recaptadora de aminoácidos excitatorios; GABA: ácido γ-aminobutírico; $GABA_A$ y $GABA_B$: receptores ionotrópicos de GABA; $GABA_B$: receptor metabotrópico de GABA; GABA-T: GABA-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GAT: transportador de GABA; mGluR: receptor glutamatérgico metabotrópico; NMDA (receptor NMDA): *N*-metil-D-aspartato; VGLUT: transportador vesicular de glutamato.

Aminoácidos inhibidores: ácido γ-aminobutírico

El GABA es el principal neurotransmisor de tipo aminoácido con función inhibitoria en el cerebro. Los niveles de GABA en el SNC se acercan a los del glutamato y aspartato, que son los aminoácidos neurotransmisores más abundantes, presentando concentraciones sensiblemente superiores a las de los demás neurotransmisores reconocidos.

La síntesis de GABA se realiza casi exclusivamente tomando al glutamato como precursor. Los niveles de GABA se mantienen gracias a un ciclo que continuamente suministra el glutamato y que involucra a células de glía y a terminales presinápticos neuronales. El GABA transportado al interior de la célula glial se transforma a glutamato por acción de la GABA-transaminasa (GABA-T). El glutamato derivado pasa a glutamina por la acción de la glutamina-sintetasa y la glutamina se exporta a la neurona, donde se convierte de nuevo en glutamato por acción de la glutaminasa. En un último paso, el glutamato se convierte en GABA por la acción de la enzima GAD, que es el factor limitante de la síntesis (fig. 2-18). El GABA es almacenado en las vesículas sinápticas y liberado en función de la concentración de Ca^{2+} con la llegada de un estímulo despolarizante. El GABA puede ser retirado del espacio extracelular mediante transportadores específicos de membrana (GAT-1, GAT-2, GAT-3, y GAT-4) que permiten detener la acción sináptica derivada de la liberación del GABA. Estos transportadores se encuentran tanto en neuronas como en glía, y permiten la internalización del GABA para la reutilización en su ciclo de síntesis o derivación.

Las neuronas GABA-érgicas, inmunorreactivas a GABA o a su enzima sintetizadora GAD, son especialmente numerosas en el cuerpo estriado, donde constituyen cerca de un 95 % del total de sus células, en el globo pálido, la sustancia negra y el cerebelo. Asimismo, interneuronas GABA-érgicas se encuentran distribuidas de forma generalizada en el tálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, donde se localizan preferentemente en las capas IV y II-III y constituyen el 20-30 % del total de las neuronas corticales. Entre las neuronas GABA-érgicas existe una amplia heterogeneidad morfológica, observándose, por ejemplo, células GABA o GAD positivas de tipo no piramidal sin espinas, de *double bouquet*, en candelabro o en cesta (*basket cells*). Numerosas neuronas GABAérgicas contienen además transmisores neuromoduladores de tipo peptídico, siendo así frecuente la cotransmisión de GABA junto con somatostatina, NPY o CCK. Clásicamente se ha sugerido que las neuronas GABAérgicas realizan una función de control inhibitorio sobre células vecinas a través de proyecciones de corto alcance. Sin embargo, se ha hecho evidente que la función inhibitoria del GABA se puede realizar sobre regiones distales a través de proyecciones de largo alcance.

El GABA puede actuar sobre tres tipos de receptores: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$. Los receptores $GABA_A$ se encuentran distribuidos en el cerebro de forma generalizada y se encuentran tanto en neuronas como en células gliales. Los $GABA_B$ están especialmente presentes en corteza, tálamo, colículos superiores, cerebelo y astas dorsales de la médula espinal. Por su parte, los receptores $GABA_C$ no se han podido identificar en regiones prosencefálicas, estando únicamente presentes en la hipófisis y la retina. Estos receptores GABA-érgicos se diferencian tanto por sus propiedades farmacológicas como por sus características fisiológicas. Como se muestra en la figura 2-19, los receptores $GABA_A$ y $GABA_C$ pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos y están asociados con canales de Cl^-. Estos receptores se diferencian en el tipo de respuesta en la que intervienen, así como en parte de sus propiedades farmacológicas. Por ejemplo, los receptores $GABA_A$ provocan respuestas rápidas y transitorias, mientras que la estimulación de receptores $GABA_C$ provoca respuestas lentas y duraderas. Si bien ambos tipos de receptores se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC, la especial abundancia de los receptores $GABA_C$ en la retina ha llevado a asociar a estos receptores con el procesamiento de señales retinianas. Cuando el GABA se liga a estos receptores, se incrementa la permeabilidad de la membrana a Cl^-, provocando una respuesta postsináptica hiperpolarizante. Sin embargo, el GABA puede tener una función dual, provocando excitación además de inhibición. En concreto, en neuronas inmaduras de diversas regiones, como neocorteza, hipotálamo, área tegmental ventral y cerebelo, la activación de receptores $GABA_A$ conduce a una despolarización postsináptica. Esta acción excitatoria del GABA se debe a que la concentración intracelular de Cl^- es mayor en neuronas neonatales que en las maduras. El cambio en la concentración de Cl^- está en función de la expresión durante el desarrollo de dos cotransportadores de iones. En neuronas inmaduras se observa una mayor expresión del cotransportador Na^+-K^+-2Cl^- (NKCC1), que incrementa la concentración de Cl^- intracelular, mientras que en neuronas maduras se produce una mayor expresión del cotransportador K^+-Cl^- (KCC2), que reduce la concentración de Cl^- intracelular. Así, en neuronas inmaduras la apertura de los canales de Cl^- inducida por la unión del GABA a sus receptores provoca un eflujo de iones Cl^- produciendo despolarización e incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. Los receptores $GABA_B$ suelen encontrarse en los terminales presinápticos y actúan como autorreceptores. Funcionalmente, estos receptores pertenecen a la familia de receptores metabotrópicos acoplados a proteína G que modifica la actividad de canales de Ca^{2+} o K^+. Cuando actúan como autorreceptores presinápticos modulan la liberación de neurotransmisor a la baja, reduciendo el influjo de Ca^{2+}. Este efecto de inhibición presináptica de la liberación de transmisor se ha visto igualmente sobre neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas, glutamatérgicas y serotoninérgicas, lo que indica que los receptores $GABA_B$ pueden actuar como heteroreceptores. Por otro lado, los receptores $GABA_C$ también tienen una localización postsináptica, provocando corrientes inhibitorias lentas a través de la activación de canales de K^+.

> En general, la acción GABA-érgica de tipo local o de largo alcance es de tipo inhibitorio, controlando la actividad de los sistemas excitadores para mantener un adecuado balance entre excitación e inhibición neuronal. Las alteraciones en el desarrollo y la función del sistema GABA-érgico implican una desestabilización de este delicado balance, que produce alteraciones neurológicas y trastornos del desarrollo y psiquiátricos, entre los que se pueden incluir epilepsia, esquizofrenia, retraso mental, autismo, síndrome de Tourette y ansiedad.

Acetilcolina

La ACh fue el primer neurotransmisor descubierto. Entre finales del siglo XIX y principios del siglo XX, el farmacólogo Henry Dale (1875-1968),[1] en colaboración con Otto Loewi (1873-1961), desarrolló una serie de experimentos sobre la función sináptica en las vías simpática y parasimpática del SNP, tratando de demostrar que la transmisión sináptica podría realizarse a través de señales químicas y no sólo mediante intercambio de corrientes eléctricas. Este trabajo les permitió identificar la primera sustancia química que actuaría como neurotransmisor en el sistema nervioso autónomo (SNA) y en la unión neuromuscular. Dicha sustancia era capaz de replicar la acción de la estimulación vagal del SNP, disminuyendo el latido cardíaco. En su experimento Loewi aisló dos corazones de rana y los dispuso en una solución de perfusión en recipientes separados. Al estimular eléctricamente el nervio vago que inervaba el primer corazón, el latido se hizo más lento. Posteriormente transfirió la solución que bañaba al primer corazón al recipiente que contenía el segundo corazón y, sin mediar estimulación eléctrica alguna, observó un enlentecimiento del latido de este segundo corazón. Este resultado demostró que como resultado de la estimulación eléctrica del nervio vago del primer corazón se habría liberado algún tipo de sustancia química que quedaría recogida en el líquido de perfusión y que podía replicar el efecto de la estimulación vagal en un segundo corazón bañado con tal solución. Esta sustancia fue inicialmente descrita como *vagusstoff* («sustancia del vago») por Loewi y más tarde reconocida como acetilcolina por parte de Dale.

> La ACh participa en la transmisión sináptica tanto del SNP como del SNC. A nivel periférico es el principal neurotransmisor empleado en las uniones neuromusculares y en las sinapsis ganglionares del SNA. A nivel central, la ACh se encuentra distribuida por numerosas regiones del encéfalo, participando en diversas funciones.

Síntesis, liberación, recaptación y degradación

La ACh es sintetizada en las terminaciones nerviosas a partir de dos precursores: acetilcoenzima A (acetil-CoA) y el precursor de colina a través de la acción de la enzima acetilcolintransferasa (ChAT). La colina es un nutriente esencial presente en plasma que se adquiere con la dieta y a partir de la fosfatidilcolina (o lecitina) y que es captado por las neuronas colinérgicas mediante transportadores específicos. Por otro lado, la colina también se puede obtener mediante la hidrólisis de la ACh extracelular, previamente liberada en la sinapsis y que posteriormente es recaptada por las neuronas colinérgicas mediante un recaptador de colina de alta afinidad dependiente de Na^+ (SDHACU), presente en los terminales colinérgicos. La acetil-CoA se deriva del metabolismo de la glucosa en las mitocondrias, y la enzima ChAT se puede encontrar casi exclusivamente en el citoplasma de terminales colinérgicos. La ACh es producida en el citoplasma de las neuronas colinérgicas y posteriormente incorporada en las vesículas sinápticas por transportadores vesiculares de ACh (VAChT) para su almacenamiento. La liberación de ACh al espacio sináptico se realiza mediante un proceso de exocitosis dependiente de Ca^{2+}. Este proceso de exocitosis puede verse alterado por la acción de toxinas, como la botulínica o la tetánica, que inhiben la liberación de ACh, o la toxina del veneno de la araña viuda negra, que estimula la liberación de ACh. Estas toxinas tienen importantes consecuencias (que pueden ser letales) en la función sináptica, si bien también son conocidas algunas aplicaciones médicas de la toxina botulínica. Dicha toxina puede ser empleada en pequeñas cantidades para relajar la actividad de pequeños grupos de músculos. Conocida por nombres comerciales como Botox®, esta toxina se ha popularizado por su uso con fines estéticos. La ACh liberada en la hendidura sináptica ejerce sus efectos al difundir hacia los lugares postsinápticos e interactuar con receptores específicos. A diferencia de otros neurotransmisores, la acción de la ACh en la sinapsis no se detiene por recaptación sino por acción enzimática, mediante la acetilcolinesterasa (AChE) (Fig. 2.20). Esta enzima hidrolítica convierte la ACh en acetato y en la colina que será recaptada por las terminaciones nerviosas para ser utilizada de nuevo en la síntesis de ACh. La AChE constituye una diana de interés farmacológico para el tratamiento de enfermedades asociadas con una disminución de la función colinérgica, como la enfermedad de Alzheimer. En este caso, inhibidores de la actividad de la AChE consiguen aumentar la acción de la ACh en la sinapsis y con ello mantienen niveles óptimos de transmisión colinérgica cuando disminuye la producción de ACh o el número de terminales colinérgicos.

Receptores y mecanismo de acción

La ACh puede actuar sobre dos grupos de receptores: *nicotínicos* y *muscarínicos*. Los receptores nicotínicos son de tipo ionotrópico y reciben tal nombre por su afinidad por la nicotina, que en dosis bajas actúa como un agonista estimulando la actividad del SNC. Por su parte, los receptores muscarínicos, denominados así por su afinidad con la muscarina (alcaloide venenoso hallado en ciertos hongos), son de tipo metabotrópico y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (Fig. 2.21).

Los receptores nicotínicos son complejos proteicos formados por varias subunidades (α, β, δ, γ), que se organizan en torno a un poro central que constituye el canal iónico. Estas cuatro subunidades se combinan de forma diferente para formar la estructura pentamérica de los receptores funcionales. Por ejemplo, en la unión neuromuscular dos subunidades α se combinan con una subunidad de cada una de las restantes (2 α, β, δ, γ). Otras combinaciones son posibles empleando una sola subunidad o combinando un tipo de subunidad con subunidades β. En las neuronas es habitual que los receptores estén formados simplemente por subunidades α y β (3 α, 2 β).

La activación de estos receptores nicotínicos está asociada con la transmisión excitatoria en el sistema nervioso, si bien

[1] Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1936 junto con Otto Loewi, por su trabajo que estableció la naturaleza química de la transmisión sináptica.

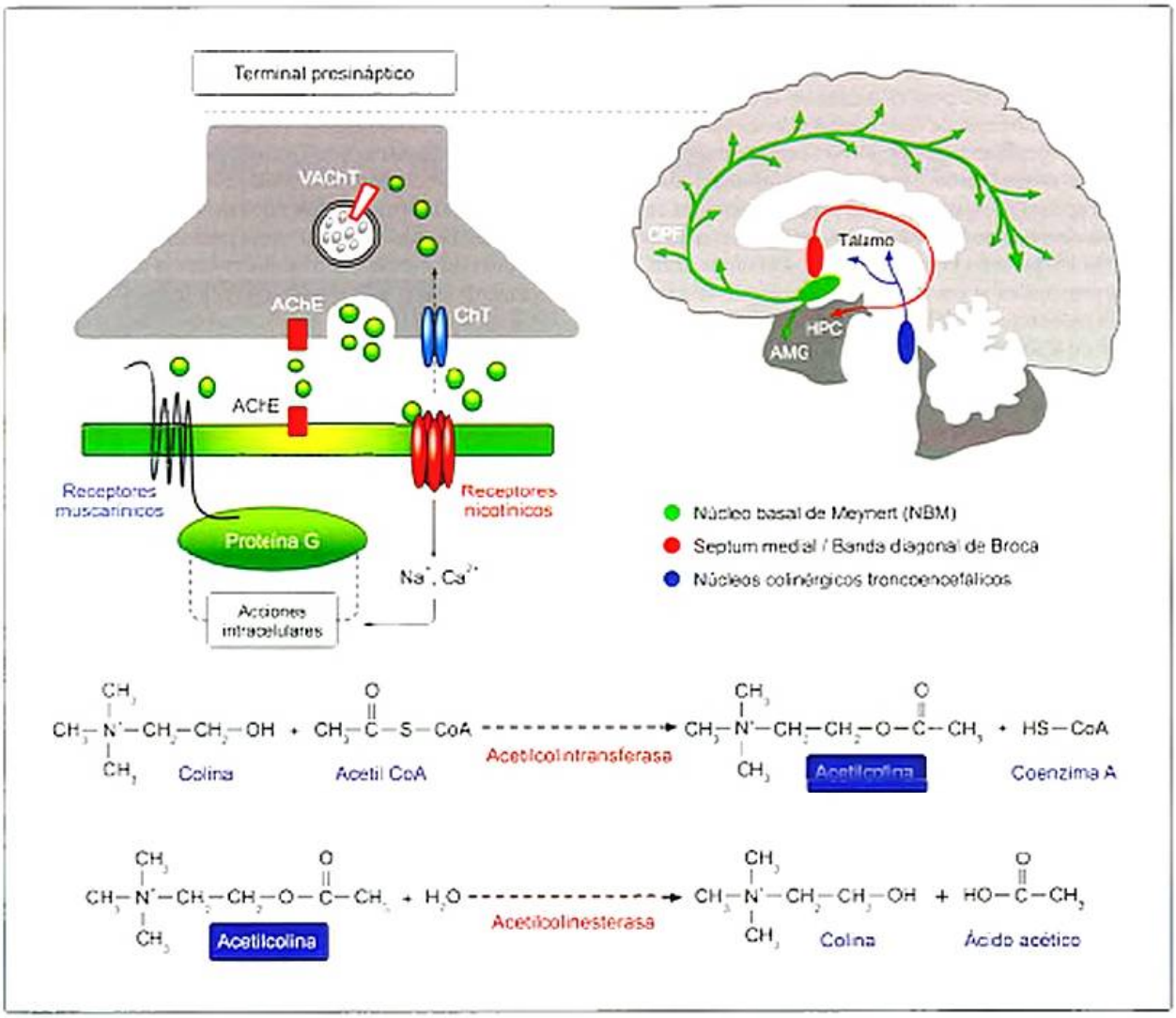


Figura 2-21. Transmisión colinérgica. Vías metabólicas de la acetilcolina (ACh), elementos de la sinapsis colinérgica y principales proyecciones anatómicas colinérgicas. Acetil-CoA: acetilcoenzima A; AChE: acetilcolinesterasa; AMG: amígdala; ChT: transportador de alta afinidad de acetilcolina; CPF: corteza prefrontal; HPC: hipocampo; VAChT: transportador vesicular de acetilcolina.

sobre todo ésta ha sido estudiada en las sinapsis neuromusculares y ganglionares del SNP. La activación de estos receptores implica la apertura de un canal iónico que permite el flujo Na^+, que provoca una respuesta postsináptica despolarizante. En el SNC estos receptores se pueden encontrar en la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y colículos superiores, y en otras regiones. No obstante, a nivel central, parece que los receptores nicotínicos desempeñan un el papel menor que el de los receptores muscarínicos, los que se encuentran en mayor número y, en algunos casos, de forma exclusiva en determinadas regiones cerebrales. Por otro lado, los receptores colinérgicos pueden estar implicados en la modulación de otros sistemas de neurotransmisión a través de su localización en lugares presinápticos. Por ejemplo, los receptores nicotínicos pueden actuar como heteroreceptores, incrementando la liberación de los aminoácidos glutamato y GABA o de las aminas serotonina y dopamina en diferentes regiones cerebrales. La función de estos receptores puede verse bloqueada por sustancias como el curare. Esta sustancia de origen vegetal actúa bloqueando los receptores nicotínicos y provocando parálisis muscular, dado que estos receptores se encuentran fundamentalmente en las uniones neuromusculares.

Los receptores muscarínicos se dividen en dos grupos (M1 y M2) que engloban hasta cinco tipos de receptores diferentes (m1-m5). Los receptores del grupo M1 (m1, m3 y m5) se pueden encontrar en regiones corticales, hipocampo ganglios basales y amígdala y están asociados con proteínas Gq y, por lo tanto, con la activación de la PLC y la producción de los segundos mensajeros DAG e IP_3. Los receptores del grupo M2 (m2 y m4) se encuentran en tálamo, colículos superiores, bulbo olfatorio y tronco del encéfalo y están asociados con proteínas Gi, inhibidoras de la adenilato-ciclasa. La estimulación de los receptores muscarínicos puede efectuarse a través de mecanismos directos o indirectos implicando distintas acciones despolarizantes o hiperpolarizantes de la neurona postsináptica. Por ejemplo, los receptores del grupo M2 pue-

den alterar la permeabilidad de la membrana a K^+ o a Ca^{2+} de forma directa por acción de proteínas G o, de forma indirecta, por reducción de los niveles de AMPc. Por otro lado, los receptores del grupo M1 pueden aumentar la conductancia de K^+ o Cl^- dependientes de Ca^{2+} o inhibir la conductancia de K^+ dependiente de voltaje. Como en el caso de los receptores nicotínicos, existen sustancias que pueden alterar la función de los receptores muscarínicos. Por ejemplo, la atropina es una sustancia derivada de la planta *Atropa belladonna*, entre otras, que actúa bloqueando los receptores muscarínicos. Entre sus efectos principales se encuentra la reducción de la actividad de la vía parasimpática del SNA. Existen diversas aplicaciones médicas de la atropina, por ejemplo, para restablecer la actividad cardíaca en presencia de bradicardia. En este caso, la atropina bloquea la reducción de la actividad cardíaca derivada de la estimulación vagal mediada por receptores muscarínicos, provocando un incremento en la tasa cardíaca.

Vías anatómicas y funciones

Las vías colinérgicas cerebrales se pueden organizar principalmente en tres sistemas: sistema del septum medial, sistema del prosencéfalo basal y sistema de la protuberancia (fig. 2-21). Los sistemas del *septum* medial y del prosencéfalo basal constituyen los principales sistemas prosencefálicos de proyección colinérgica, descritos inicialmente por Mesulam et al., quienes clasificaron los núcleos de neuronas colinérgicas en cuatro grupos distintos (Ch1-4). El grupo Ch1 corresponde a neuronas del núcleo septal medial; los grupos Ch2 y Ch3 están formados por neuronas de la banda diagonal de Broca, y el grupo Ch4 aglutina neuronas del núcleo basal de Meynert. Estos núcleos constituyen –además– centros de proyección colinérgica a regiones cerebrales específicas. Así, los grupos Ch1 y Ch2 serían los principales centros de proyección hacia el hipocampo; el grupo Ch3 inerva los bulbos olfatorios, y desde el grupo Ch4 parten las proyecciones hacia diversas áreas corticales y la amígdala. De esta forma, el sistema del *septum* medial estaría formado por grupos de neuronas situadas en el *septum* medial y en el núcleo de la banda diagonal de Broca (grupos Ch1 y Ch2) que proyectan hacia el hipocampo y están implicadas en el control de ritmos hipocampales y la formación de memorias. Por su parte, el sistema del prosencéfalo basal está formado por neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo basal de Meynert (grupo Ch4) que proyectan hacia regiones corticales y amígdala y están implicadas en la facilitación del aprendizaje. Por ejemplo, alteraciones en este sistema han sido asociadas con las alteraciones mnésicas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, el sistema de la protuberancia está conformado por neuronas colinérgicas localizadas en la región dorsolateral de la protuberancia (grupos Ch5 y Ch6, según nomenclatura de Mesulam et al.) que proyectan fundamentalmente hacia regiones talámicas y mesencefálicas y participan en la regulación del sueño.

Catecolaminas: dopamina y noradrenalina

Las catecolaminas constituyen una familia de neurotransmisores que derivan de un precursor común, el aminoácido tirosina, y a la que pertenecen la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. Estas tres catecolaminas presentan una estructura química muy similar, compuesta por un anillo de benceno con dos grupos hidroxilos adyacentes y una cadena lateral de etilamina. Este apartado se centrará en la descripción de las dos catecolaminas principales en el SNC, la dopamina y la noradrenalina. Las acciones de la adrenalina se circunscriben principalmente al SNP y no serán tratadas en este apartado. Quizás uno de los hitos más importantes para el estudio de las catecolaminas como neurotransmisores fue el desarrollo del método de histofluorescencia para las aminas biógenas de Falck-Hillarp y la aplicación de Dahlström y Fuxe (1964) al SNC. Estos avances técnicos en la década de 1960 permitieron demostrar la presencia de neuronas monoaminérgicas en el cerebro de los mamíferos, así como la distribución regional de estas neuronas, aspecto que se abordará a continuación.

Síntesis, liberación, recaptación y degradación

La síntesis de las catecolaminas se produce de forma secuencial a partir del aminoácido precursor de todas ellas, la tirosina (fig. 2-22). La circunstancia que limita la síntesis de cada una de las catecolaminas en diferentes grupos de neuronas es la disponibilidad de enzimas específicas encargadas de su síntesis. La tirosina puede obtenerse mediante la transformación enzimática de la fenilalanina por acción de la enzima hepática fenilalanina-hidroxilasa (PAH). Los individuos que no disponen de esta enzima hepática son incapaces de obtener tirosina a partir de fenilalanina y desarrollan un trastorno metabólico denominado fenilcetonuria. Este trastorno es una enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo y que, entre otras consecuencias, puede originar retraso mental debido al desarrollo anómalo del sistema nervioso. El transporte de tirosina al cerebro depende de un proceso de captación dependiente de energía, y compite con otros aminoácidos neutros por el transportador. Generalmente se dispone de elevados niveles cerebrales de tirosina, de modo que los cambios en la disponibilidad del transportador no afectan a las síntesis de catecolaminas cerebrales. En un primer paso, el aminoácido tirosina que se acumula en las neuronas catecolaminérgicas, es hidroxilado[1] por la tirosina-hidroxilasa (TH) a 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Se considera que la TH es la enzima limitante de la síntesis de catecolaminas; es un péptido de 498 aminoácidos (56 kDa) y se encuentra preferentemente en la fracción citosólica de los terminales de las células catecolaminérgicas. Se trata de una oxidasa que requiere de L-tirosina y oxígeno como sustratos y de tetrahidrobiopterina (BH_4) como cofactor para formar L-DOPA. La actividad de la TH depende de estos elementos necesarios para la síntesis de L-DOPA, pero también se halla regulada por otros factores. Su actividad es altamente dependiente de su estado de fosforilación, de modo que la adición de grupos fosfato (PO_4) incrementa su actividad catalítica. La TH es un importante sustrato para la acción de diversas proteínas-cinasas como la proteína-cinasa A (PKA) y la proteína-cinasa C

[1] Hidroxilación: reacción química que consiste en la adición de un grupo hidroxilo (OH) a una molécula.

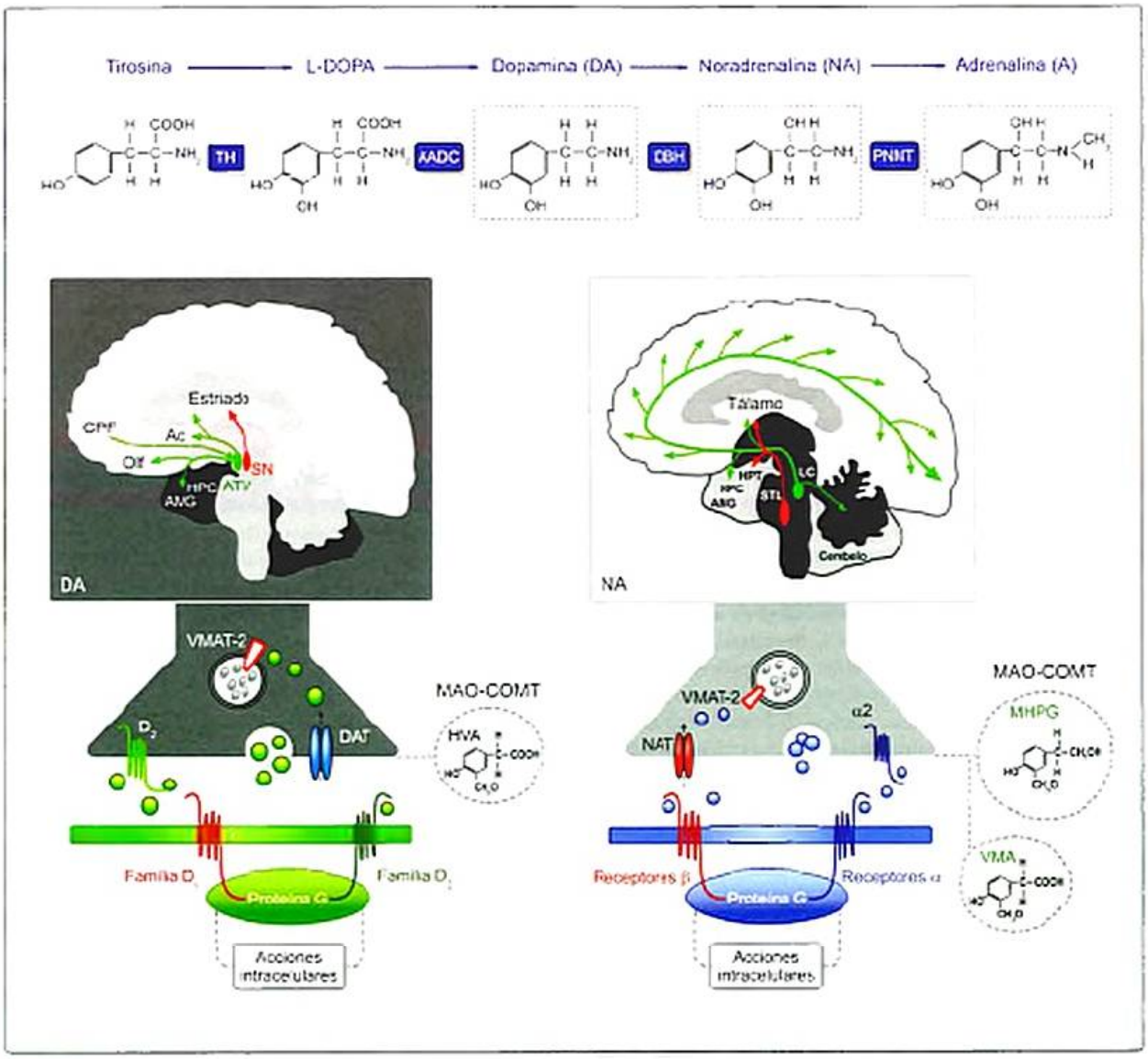


Figura 2-22. Transmisión catecolaminérgica. En la parte superior de la imagen se representa la vía de síntesis de las catecolaminas dopamina (DA), noradrenalina (NA) y adrenalina (A). En la parte inferior izquierda se muestra una reconstrucción de las principales vías dopaminérgicas mesotelencefálicas que parten de la sustancia negra (A9) y del área tegmental ventral (A10) (nótese que por cuestiones de simplificación no se ha incluido el área retrorrubral (A8)). Además, se representa una sinapsis dopaminérgica en la que figuran los principales mecanismos sinápticos y el producto final de la degradación de la dopamina en primates, el ácido homovanílico (HVA). La imagen que se presenta en la parte inferior derecha muestra las principales vías noradrenérgicas ascendentes en el cerebro, además de los mecanismos sinápticos más relevantes de la sinapsis noradrenérgica. Los núcleos noradrenérgicos representados se corresponden con los grupos A5, A6 y A7, así como A1 y A2. Nótese que se han incluido los dos metabolitos principales de la noradrenalina, el ácido vanililmandélico (VMA) y el 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG), aunque sea el MHPG el principal metabolito en el sistema nervioso central. AADC: L-aminoácido aromático-descarboxilasa; Ac: núcleo *accumbens*; AMG: amígdala; ATV: área tegmental ventral; COMT: catecol-O-metiltransferasa; CPF: corteza prefrontal; DAT: transportador de dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; HPC: hipocampo; HPT: hipotálamo; LC: *locus caeruleus*; L-DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanina; MAO: monoaminooxidasa; NAT: transportador de noradrenalina; Of: tubérculo olfatorio; PNMT: feniletanolamina-*N*-metiltransferasa; SN: sustancia negra; STL: sistema tegmental lateral; TH: tirosina hidroxilasa; VMAT-2: transportador vesicular de monoaminas.

(PKC), entre otras, que regulan su actividad catalítica. El propio incremento en los niveles de los productos finales de la síntesis (dopamina, noradrenalina y adrenalina) regula negativamente la actividad de la TH. De este modo, una producción excesiva de catecolaminas inhibe la actividad de la TH. Otros hechos que contribuyen a regular la actividad de la TH son la estimulación de autorreceptores presinápticos (que regulan negativamente su actividad) y la estimulación de heterorreceptores (que, según el receptor, regulan negativa o positivamente la actividad de esta enzima; la inhibición es mediada por estimulación del receptor $GABA_B$ y la estimulación es mediada por receptores NMDA de glutamato, entre otros).

Por último, la actividad de esta enzima no parece depender de los niveles de tirosina, ya que el incremento en la concentración de tirosina no se traduce en un aumento comparable de la producción de L-DOPA. Continuando la síntesis de catecolaminas, una vez que se ha formado la L-DOPA por acción de la TH, la L-aminoácido aromático-descarboxilasa (AADC) (también conocida como L-DOPA-descarboxilasa en esta vía) descarboxila[3] la L-DOPA, obteniéndose dopamina. El aumento de los niveles de L-DOPA en el cerebro da lugar a una rápida síntesis de dopamina, como de hecho sucede en pacientes con la enfermedad de Parkinson que son tratados con L-DOPA. En las células dopaminérgicas como las del área tegmental ventral o la sustancia negra, la síntesis se detiene con la formación de dopamina. Sin embargo, las células noradrenérgicas como las del *locus coeruleus* y aquellas que sintetizan adrenalina disponen de la enzima dopamina-β-hidroxilasa (DBH) y forman noradrenalina a partir de la dopamina. En algunas células del sistema nervioso y en las células cromafines de la médula suprarrenal, la noradrenalina recién sintetizada servirá de sustrato de otra enzima, la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), que metila[4] la noradrenalina para formar adrenalina.

La síntesis de catecolaminas se produce en los terminales sinápticos, donde la concentración de neurotransmisor es elevada y donde se han hallado niveles altos de las enzimas necesarias para su síntesis. Sin embargo, el cuerpo celular de las neuronas catecolaminérgicas dispone de cantidades relativamente escasas de neurotransmisor. Una vez sintetizado el neurotransmisor en una célula catecolaminérgica, éste se puede liberar o almacenar en vesículas de pequeño tamaño presentes en los terminales sinápticos de estas neuronas. El almacenamiento en estas vesículas previene la degradación de las catecolaminas por la acción de la enzima monoaminooxidasa o MAO (que se abordará en detalle a continuación). A diferencia de otras enzimas necesarias para la síntesis de catecolaminas, la DBH se encuentra en el interior de las vesículas, por lo que la síntesis de noradrenalina se produce en las vesículas a partir de la dopamina acumulada en su interior. La acumulación de la catecolaminas en el interior de las vesículas depende del transportador vesicular de monoaminas (VMAT), en concreto del VMAT-2 (el transportador VMAT-1 se localiza en las células cromafines de la médula suprarrenal). Este transportador es poco selectivo de sustrato, por lo que permite la acumulación en el interior de las vesículas tanto de catecolaminas como de indolaminas (siendo éste el caso de la serotonina). Estos transportadores vesiculares constituyen una importante diana farmacológica para psicofármacos como la reserpina, que ha sido empleada durante varias décadas como tratamiento antipsicótico.

Cuando una célula catecolaminérgica es convenientemente estimulada, el neurotransmisor almacenado se liberará al espacio extracelular por exocitosis dependiente de calcio. Mediante este proceso, la membrana de las vesículas que contienen las catecolaminas se fusionan con la membrana del terminal presináptico, dando lugar a la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico. Una vez liberadas, las catecolaminas se unen a receptores específicos, modificando la actividad funcional de la célula postsináptica (estos aspectos serán tratados en detalle en cada una de las catecolaminas). La acción de las catecolaminas finaliza cuando éstas son eliminadas del espacio sináptico. La eliminación y, por lo tanto, la inactivación funcional de las catecolaminas se obtienen a través de dos mecanismos: la recaptación presináptica del neurotransmisor a través de transportadores y la inactivación mediante la acción de enzimas catabólicas situadas tanto intracelular como extracelularmente. La recaptación presináptica del neurotransmisor es el mecanismo más importante de inactivación de las catecolaminas. Este transporte al terminal presináptico permite que el neurotransmisor pueda ser almacenado nuevamente en vesículas o que se inactive mediante la acción de ciertas enzimas de degradación presentes en el terminal. Los transportadores de catecolaminas, entre otros transportadores para neurotransmisores, son proteínas que dependen del gradiente de Na^+ y del Cl^- extracelular, son saturables, y el proceso de transporte es dependiente de energía. Estos transportadores se encuentran presentes en la membrana celular de las neuronas catecolaminérgicas y constituyen la diana principal de algunas drogas de abuso como la cocaína y algunos psicofármacos que bloquean la recaptación de catecolaminas y prolongan su acción postsináptica. Son dos los trasportadores identificados: el transportador de dopamina (DAT) y el transportador de noradrenalina (NAT). Ambos transportadores presentan poca especificidad por un sustrato y transportan tanto dopamina como noradrenalina. No obstante, su localización anatómica se restringe a las neuronas que producen cada una de las catecolaminas (dopaminérgicas en el caso del DAT y noradrenérgicas en el del NAT). Una vez recaptadas en el terminal presináptico, las catecolaminas son degradadas por la acción dos enzimas: una mitocondrial, la MAO y otra soluble, la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina recaptada es convertida en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) por acción de la MAO y la aldehído-deshidrogenasa, que a su vez servirá de sustrato a la COMT para metabolizarlo en ácido homovanílico (HVA). La dopamina no recaptada será metabolizada por acción de la COMT a 3-metoxitriptamina (3-MT), que a su vez será metabolizada a HVA por la actividad de la MAO y la aldehído-deshidrogenasa. En primates, el HVA constituye el metabolito principal, mientras que en otras especies como la rata el DOPAC es el metabolito principal. Estos dos metabolitos constituyen buenos indicadores (HVA en primates y DOPAC en roedores) de la actividad dopaminérgica y se usan frecuentemente en estudios animales y clínicos. La recaptación presináptica también constituye el mecanismo más efectivo para eliminar la noradrenalina de la hendidura sináptica, siendo nuevamente fundamental la acción de la MAO y de la COMT. La noradrenalina cerebral se metaboliza principalmente a 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG) y constituye el producto final principal de la degradación de noradrenalina en el SNC. La determinación de este metabolito se usa de forma experimental para conocer la actividad noradrenérgica en regiones cerebrales concretas. A nivel periférico, la degradación extraneuronal de noradrenalina se produce por acción de la COMT y de la MAO para obtener el metabolito principal de

[3] Descarboxilación: reacción química mediante la que se elimina un grupo carboxilo (–COOH) de una molécula en forma de dióxido de carbono.

[4] Metilación: reacción química que consiste en la adición de un grupo metilo (–CH_3) a una molécula.

la noradrenalina, el ácido vanililmandélico (VMA), que se emplea como indicador de la actividad noradrenérgica periférica. En la figura 2-21 se representan la liberación, la recaptación y la degradación de la dopamina y la noradrenalina.

Por último, la liberación de catecolaminas también conlleva el control de ésta a través de un mecanismo de retroalimentación negativa que requiere de la estimulación de autorreceptores. Estos autorreceptores se localizan en el cuerpo celular, las dendritas y los terminales presinápticos de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. La distribución de los autorreceptores determina el tipo de inhibición que producen (inhibición de la liberación mediada por autorreceptores localizados en los terminales presinápticos y reducción de la tasa de disparo neuronal por receptores somatodendríticos). Los autorreceptores dopaminérgicos pertenecen al subtipo D_2 y los noradrenérgicos, al subtipo α_2, y su activación disminuye la liberación del neurotransmisor, reduce la tasa de disparo neuronal y en algunos casos se ha observado una síntesis disminuida de catecolaminas. Estos receptores, así como su mecanismo de acción, serán abordados en mayor detalle en el siguiente apartado.

Receptores y mecanismo de acción

Receptores de dopamina

La información disponible sobre la distribución de receptores dopaminérgicos en el cerebro deriva de estudios realizados principalmente en roedores y primates no humanos, aunque también se han descrito en seres humanos. La capacidad de la dopamina para afectar a la actividad celular se debe a su acción a través de un conjunto de receptores pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembranales. Estos receptores son metabotrópicos y de acción lenta, modulando la actividad de otros receptores y algunos canales iónicos. La dopamina liberada por el terminal presináptico interacciona con cinco receptores dopaminérgicos (D_1-D_5) divididos en dos subfamilias por la similitud estructural y funcional que presentan (Fig. 2-22), de modo que los receptores D_1 y D_5 pertenecen a la familia de receptores D_1 (activan principalmente la enzima adenilato-ciclasa, aumentado la acumulación intracelular de AMPc), y los receptores D_2, D_3 y D_4 pertenecen a la familia de receptores D, (inhiben la adenilato-ciclasa, disminuyendo la acumulación intracelular de AMPc).

Los receptores D_1 son los receptores dopaminérgicos que presentan una distribución más amplia en el SNC. Se han detectado niveles elevados de este receptor en los tubérculos olfatorios, el neoestriado, el núcleo *accumbens*, la amígdala, la sustancia negra y el cerebelo, siendo más moderados los niveles observados en la corteza cerebral, el globo pálido y el tálamo. Aunque presentes, su densidad es escasa en el hipocampo, el *septum*, el hipotálamo y el área tegmental ventral. Los receptores D_2, sin embargo, tienen poca densidad de expresión en la corteza cerebral y su expresión parece restringirse principalmente a la formación hipocampal y al núcleo parafascicular del tálamo. Con respecto al receptor D_3, se ha observado una elevada densidad en el neoestriado, los tubérculos olfatorios, la formación hipocampal (capa molecular), el núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral, siendo de menor densidad su expresión en la sustancia negra, la corteza cerebral, el globo pálido, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y la hipófisis. Los receptores D_4 se encuentran ampliamente distribuidos por el prosencéfalo basal, los tubérculos olfatorios, el núcleo *accumbens*, el estriado y la sustancia negra. La localización de los receptores D_4 en el cerebro se ha descrito principalmente a través de estudios de expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), indicando que se expresa en el tálamo, la corteza frontal, el hipocampo, el estriado, los ganglios basales y el cerebelo.

Receptores de noradrenalina

La noradrenalina liberada afecta a la actividad nerviosa a través de la unión a varios receptores, todos ellos (al igual que los dopaminérgicos) pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, con una estructura común de siete dominios transmembrana. Los efectos de la noradrenalina dependen del tipo concreto de receptor que se estimule. Los receptores noradrenérgicos se dividen en dos familias (receptores α y β) atendiendo a sus propiedades farmacológicas (Fig. 2-22). A su vez, cada una de estas familias se subdivide en receptores α_1 (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}), $\alpha 2$ (α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} y α_{2D}), β_1, β_2 y β_3. Estos receptores estimulan o inhiben vías de señalización intracelular diferentes, de modo que los receptores $\alpha 1$ estimulan la vía del IP_3 a través de la estimulación de la PLC, y los receptores α_2 inhiben la vía del AMPc mediante la inhibición de la adenilato-ciclasa vía estimulación de la proteína Gi. Sin embargo, los tres receptores β descritos están acoplados a la proteína Gs, y promueven el aumento de síntesis y acumulación intracelular de AMPc.

Todos estos receptores se han encontrado en el SNC, detectándose más recientemente el receptor β_3, aunque con una menor expresión que el resto de receptores adrenérgicos. Estos receptores presentan diferentes grados de afinidad para la noradrenalina: los α_2 son los de mayor afinidad, seguidos por los receptores α_1; los β son los que menos afinidad tienen por la noradrenalina.

Los estudios de localización de receptores adrenérgicos en el sistema nervioso han mostrado la distribución regional de cada uno de estos subtipos de receptores. Con respecto a los receptores adrenérgicos α_1, se ha observado una elevada expresión del receptor α_{1A} en el hipocampo y en el bulbo raquídeo, siendo menor su presencia en el tálamo y la corteza cerebral. El receptor α_{1B} se expresa preferentemente en el tálamo y la corteza cerebral, aunque también ha sido detectado en el hipocampo. Por último, los estudios de expresión de ARNm del receptor α_{1D} demuestran expresión de este receptor en cerebro, principalmente en el hipocampo, el tronco y la corteza cerebrales. Los estudios de localización de ARNm para los subtipos de receptores α_2 indican que el adrenorreceptor α_{2A} se expresa en numerosos núcleos cerebrales, entre los que se pueden destacar el tronco del encéfalo y el bulbo raquídeo (siendo la expresión muy elevada en el *locus coeruleus*, el núcleo del tracto solitario y la región bulbar ventrolateral), el sistema olfatorio, el hipocampo, la corteza cerebral y la amígdala. El receptor α_{2B} presenta una expresión más restringida, y su mayor expresión se ha verificado en el tálamo, el sistema olfa-

torio, la capa piramidal del hipocampo, los ganglios basales y la capa de Purkinje cerebelosa. El tercero de los receptores α_2, el adrenorreceptor α_{2C}, se expresa en algunas regiones del tronco cerebral, mesencéfalo, tálamo, amígdala, sistema olfatorio, hipocampo, ganglios basales y corteza cerebral principalmente. Con respecto a los adrenorreceptores β, son los subtipos β_1 y β_2 los que presentan una clara expresión en el cerebro, mientras que el receptor β_3 se expresa principalmente en tejidos no nerviosos, si bien se ha detectado su expresión en el hipotálamo. El receptor β_1 se ha localizado en la corteza cerebral, el hipocampo, algunos núcleos talámicos, la sustancia negra, los tubérculos olfatorios, el núcleo preóptico medial y el bulbo raquídeo. Con respecto al adrenorreceptor β_2, su expresión se ha descrito principalmente en el cerebelo, en varios núcleos talámicos, en el neoestriado y en la corteza cerebral.

Vías anatómicas y funciones

Vías dopaminérgicas

Los núcleos dopaminérgicos principales se encuentran en el mesencéfalo y han sido descritos de forma exhaustiva en la década de 1960 en el cerebro de mamíferos, concretamente en el cerebro de la rata. Estos núcleos dopaminérgicos se han agrupado según la propuesta del neurocientífico sueco Kjell Fuxe bajo la nomenclatura A8-A17 y se localizan en diferentes regiones del SNC: el grupo A8 se corresponde con el área retrorrubral; los grupos A9, A10 y A12, con la parte compacta de la sustancia negra, el área tegmental ventral y el núcleo arqueado del hipotálamo, respectivamente. Los grupos A11 y A14 están localizados en el diencéfalo (hipotálamo posterior y región periventricular); el grupo A13 se sitúa en la zona *incerta* y el grupo A15 está conformado por grupos de células dopaminérgicas localizadas principalmente en el núcleo del tracto solitario y en la sustancia gris periacueductal. Por último, los grupos A16 y A17 se localizan en el bulbo olfatorio y la retina, respectivamente.

Las vías anatómicas que se originan en estos grupos de neuronas dopaminérgicas se pueden agrupar atendiendo a la longitud de las proyecciones, de modo que se dispondría de tres sistemas:

- Sistemas de proyección ultracortos: en este grupo se incluyen los grupos A16 y A17 y se restringen a sistemas de comunicación local en el bulbo olfatorio y la retina.
- Sistemas de proyección cortos: se incluyen en esta categoría los grupos dopaminérgicos A12-A15. Las proyecciones más importantes parten del núcleo arqueado hipotalámico (A12) e inervan la hipófisis y la eminencia media, y parten de A13 y A14 e inervan el hipotálamo dorsal anterior y núcleos septolaterales.
- Sistemas de proyección largos: conformados por los grupos dopaminérgicos mesencefálicos área retrorrubral (A8), sustancia negra (A9) y área tegmental ventral (A10). Estos grupos dopaminérgicos mesencefálicos proyectan al cuerpo estriado dorsal y ventral, los tubérculos olfatorios, la corteza límbica, el *septum* y la amígdala, entre otras regiones límbicas. Al hacer referencia a estos sistemas dopaminérgicos de proyección larga, generalmente se distingue entre: el *sistema nigroestriado*, para describir las proyecciones dopaminérgicas que alcanzan el cuerpo estriado; el *sistema tegmentoestriado*, para describir las proyecciones que alcanzan el neoestriado, y los *sistemas mesocortical y mesolímbico*, para describir las proyecciones dopaminérgicas que inervan respectivamente, la corteza límbica y otras regiones límbicas (el núcleo *accumbens*, los tubérculos olfatorios, el *septum* y la amígdala, entre otras). En la figura 2.22 se representan esquemáticamente estas vías dopaminérgicas.

> Los sistemas dopaminérgicos regulan numerosas funciones cerebrales, desde el control de funciones neurovegetativas como la presión arterial hasta funciones motoras o, incluso, los procesos cognitivos y emocionales más complejos.

La participación de la dopamina en estas funciones queda claramente demostrada cuando se estudian algunos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Entre ellos, quizás el más más conocido y estudiado sea la enfermedad de Parkinson, descrita en 1871 por James Parkinson y que se caracteriza por la aparición de tres síntomas principales: bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. La importancia de la dopamina en la aparición y el curso de esta enfermedad neurológica ya fue evidenciada por Ehringer y Hornykiewicz, que a principios de la década de 1960 demostraron la disminución de dopamina en pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson. La característica neuroquímica fundamental de este trastorno es la reducción del contenido estriatal de dopamina, debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (sistema nigroestriado). En la actualidad no se dispone de tratamientos eficaces para curar esta enfermedad, aunque es cierto que se consigue reducir los síntomas. El tratamiento farmacológico principal es la administración de precursores de dopamina (L-DOPA) o de agonistas dopaminérgicos. La L-DOPA atraviesa la barrera hematoencefálica y es empleada por las neuronas dopaminérgicas que no han degenerado, para formar dopamina. A pesar de las ventajas obvias de este tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, después de un uso prolongado se produce una pérdida de la eficacia del tratamiento y aparecen efectos secundarios, como la discinesia tardía. La administración de fármacos agonistas del receptor D_2, como la bromocriptina, han ofrecido buenos resultados en el control de la discinesia tardía.

Otro trastorno que se relaciona estrechamente con la neurotransmisión dopaminérgica es la esquizofrenia. Numerosos datos experimentales y clínicos indican que la hiperactividad dopaminérgica en estos pacientes es una de las características neuroquímicas más importantes. De hecho, el consumo de psicoestimulantes como las anfetaminas, que aumentan la neurotransmisión dopaminérgica, puede inducir la aparición de síntomas positivos como las alucinaciones auditivas. Además, el uso de neurolépticos como el haloperidol, que son antagonistas de los receptores D_2 principalmente corticales, mejoran los síntomas esquizofrénicos.

La dopamina también es fundamental para regular los estados motivacionales y es el neurotransmisor principal del sistema cerebral del refuerzo y la recompensa, como se anali-

zará con mayor detalle en el capítulo 21. El sistema dopaminérgico mesolímbico, que conecta el área tegmental ventral con el núcleo *accumbens*, es el sistema más importante para explicar cómo los reforzadores tanto naturales (comida, sexo, bebida) como no naturales (drogas de abuso) refuerzan la conducta. En general, todas las drogas que pueden ser objeto de abuso y generar dependencia aumentan la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*. Cada droga consigue este efecto de modo diferente; así por ejemplo, la cocaína bloquea la recaptación de dopamina, mientras que la anfetamina estimula la liberación de dopamina a la vez que bloquea su recaptación. Los cambios a largo plazo que experimentan el núcleo *accumbens* y el estriado dorsal, como consecuencia de la administración crónica de drogas y la elevación de los niveles de dopamina, constituyen en último término las modificaciones estructurales más importantes relacionadas con la instauración de la adicción.

Vías noradrenérgicas

La localización de las neuronas noradrenérgicas se restringe a regiones bulboprotuberanciales. Se han descrito dos grupos neuronales principales que contienen neuronas noradrenérgicas de las que parten los sistemas de proyección que inervan prácticamente todo el neuroeje. La mayoría de los cuerpos celulares se localizan en el *locus coeruleus* y el núcleo *subcoeruleus* (grupos A5, A6 y A7, siguiendo la terminología de Dahlström y Fuxe [1964]), y constituyen las regiones noradrenérgicas más importante del SNC. Las fibras que parten del *locus caruleus* se pueden organizar en cinco tractos noradrenérgicos que inervan la mayor parte de las regiones del cerebro, como la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, los tubérculos olfatorios y el cerebelo. Además de las neuronas noradrenérgicas situadas en este núcleo, son varios los grupos de neuronas que sintetizan noradrenalina localizados fuera del *locus coeruleus*, distribuidos a lo largo de la región tegmental lateral (sistema tegmental lateral). Este sistema noradrenérgico está formado por los grupos neuronales A1 y A2 (situados en la formación reticular y el núcleo del tracto solitario, respectivamente). Las fibras que parten del sistema tegmental lateral contribuyen a la inervación de la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y la médula espinal. En la figura 2-22 se representan esquemáticamente estos dos sistemas noradrenérgicos.

> La noradrenalina, en especial el sistema noradrenérgico ascendente que parte del *locus cæruleus*, es fundamental en la regulación de funciones tan importantes con las atencionales, mnésicas y emocionales.

El *locus coeruleus* y el núcleo del tracto solitario también constituyen elementos básicos de la respuesta cerebral al estrés, y su activación ocasiona un conjunto de cambios fisiológicos, neuroendocrinos, conductuales y cognitivo-emocionales, encaminados a controlar la situación amenazante. En el ámbito de la psicopatología, la noradrenalina constituye uno de los neurotransmisores más estudiados. Pacientes con ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático presentan un incremento de la función noradrenérgica y desensibilización de los receptores noradrenérgicos. Asimismo, algunas evidencias clínicas y experimentales indican que la noradrenalina está íntimamente asociada con la depresión. Alteraciones del sistema noradrenérgico como la disminución de la densidad de receptores postsinápticos α_1 y el aumento de la sensibilidad de α_2 presinápticos constituyen fenómenos claramente asociados con los trastornos depresivos. Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN), como la reboxetina, son psicofármacos de segunda generación con pocos efectos secundarios y altamente selectivos, que son empleados en el tratamiento de la depresión. Se cree que los efectos antidepresivos de estos psicofármacos se deben al incremento de la concentración extracelular de noradrenalina cerebral, como resultado de la inhibición del transportador de noradrenalina.

Indolaminas: serotonina

Síntesis, liberación, recaptación y degradación

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una indolamina con funciones de neurotransmisor. La síntesis, el almacenamiento, la liberación, la recaptación y la inactivación de 5-HT son muy similares a los de las catecolaminas (Fig. 2-22). La 5-HT se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, a través de la acción de dos enzimas, la triptófano-hidroxilasa y la AADC. La disponibilidad de triptófano es un factor limitante de la síntesis de 5-HT. El triptófano atraviesa la barrera hematoencefálica a través de los transportadores de aminoácidos, compitiendo con otros aminoácidos como la tirosina o la fenilalanina por acceder al transportador. En el interior de las neuronas serotoninérgicas, el triptófano es el sustrato de acción de la enzima triptófano-hidroxilasa que hidroxila el triptófano a 5-hidroxitriptófano (5-HTP), precursor inmediato de la serotonina. La tasa de esta reacción depende de numerosos factores, como la disponibilidad de triptófano, la disponibilidad del cofactor y el grado de fosforilación de la enzima. Esta enzima no se satura por sustrato, de modo que la disponibilidad de triptófano en el cerebro modifica la tasa de síntesis de serotonina, por lo que el déficit de triptófano provoca un cese en la síntesis de serotonina, mientras que su exceso se traduce en un incremento de la síntesis de serotonina. El siguiente paso en la síntesis tiene lugar cuando el 5-HTP es descarboxilado a serotonina por acción de la AADC, la misma enzima que cataliza la formación de dopamina a partir de L-DOPA. La serotonina recién sintetizada se almacena en vesículas y su acumulación en el interior depende del mismo transportador que permite la acumulación de catecolaminas (VMAT-2). El modo principal de finalizar las acciones de la serotonina es mediante la recaptación presináptica, gracias al transportador de serotonina (SERT). Este transportador es muy similar a los transportadores de catecolaminas (DAT y NAT) y funciona de forma similar. Este transportador, al igual que los de las catecolaminas, constituye una diana farmacológica de gran relevancia, sobre todo en el ámbito de la depresión, con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Igual que en el caso de las catecolaminas, la serotonina puede ser inacti-

vada enzimáticamente a través de la MAO, formándose su metabolito principal, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Este producto final de la degradación de serotonina se emplea frecuentemente como indicador de la actividad serotoninérgica. Por último, al igual que en el caso de las catecolaminas, la liberación de serotonina también se encuentra regulada por autorreceptores, siendo en este caso el receptor 5-HT_1 el responsable de esta modulación.

Receptores y mecanismos de acción

La serotonina modula la actividad cerebral a través de un numeroso grupo de receptores, clasificados en siete familias (5-HT_1), muchas de ellas subdivididas a su vez en subtipos de receptores. A excepción del receptor 5-HT_3, que pertenece a los receptores ionotrópicos, todos los demás receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G y relacionados con varias vías de señalización intracelular.

La familia de receptores 5-HT_1 está formada por cinco receptores ($5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$, $5HT_{1F}$), que presentan una elevada afinidad por la serotonina y se encuentran negativamente acoplados a la adenilato-ciclasa. De estos receptores, son los 5-HT_{1A} los que han sido estudiados más profundamente. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC, con una expresión elevada en regiones asociadas con la regulación emocional y cognitiva, como el hipocampo, el *septum*, la amígdala, la corteza entorrinal y los núcleos del rafe. Según su localización, pueden diferenciarse dos tipos: somatodendríticos, en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, y postsinápticos, en las regiones de proyección como la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala, entre otras regiones. Estos receptores están acoplados a proteína G (Gi/Go) y su activación provoca la inhibición de la vía de señalización del AMPc. Sin embargo, la hiperpolarización neuronal inducida por activación de los receptores 5-HT_{1A} no está mediada por esta vía, sino por el aumento de la conductancia de K^+ y la reducción de la de Ca^{++}. Los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F} inhiben la actividad de la adenilato-ciclasa. La distribución anatómica de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} es muy similar, habiéndose detectado su expresión en la sustancia negra, los colículos superiores y los ganglios basales. El receptor 5-HT_{1E} se expresa en la corteza parietal, los tubérculos olfatorios y el estriado. Con respecto al receptor 5-HT_{1F}, se ha localizado en el estriado, la corteza cerebral, el bulbo olfatorio y el hipocampo. Los receptores 5-HT_{1C} y 5-HT_{1S} no han sido detectados en el cerebro, aunque el 5-HT_{1S} se expresa en la médula espinal, y por ello no serán tratados en este capítulo.

La familia de receptores 5-HT_2 está formada por tres receptores (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}). Los receptores 5-HT_2 se encuentran acoplados a la proteína Gq/11 y su activación provoca un aumento de la hidrólisis del IP_3, elevando la concentración del Ca^{++} intracelular. El aumento de la excitabilidad neuronal y de la tasa de disparo neuronal mediada por la activación de estos receptores se debe a la reducción de la conductancia de K^+ y al aumento de liberación de glutamato. La activación de los receptores 5-HT_2 también estimula la actividad de fosfolipasas (siendo la PLC la más estudiada); sin embargo, los receptores 5-HT_{2C} no parecen estar acoplados a la hidrólisis de los fosfoinositoles y aún se desconoce su mecanismo de acción.

Los receptores 5-HT_2 se localizan preferentemente a nivel postsináptico en las regiones de proyección de los núcleos del rafe. Los receptores 5-HT_{2A} se han localizado principalmente en el núcleo *accumbens*, el claustro, la corteza cerebral y los tubérculos olfatorios, mientras que los del tipo 5-HT_{2C} se localizan en la corteza cerebral, el hipotálamo, la sustancia negra, el *septum* y los plexos coroideos. En seres humanos se ha observado expresión del ARNm para el receptor 5-HT_{2B} en regiones cerebrales como la corteza cerebral, la amígdala, el cerebelo, el tálamo, el núcleo caudado y el hipotálamo, aunque esta localización no ha sido determinada en ratas.

El receptor 5-HT_3 es el único receptor serotoninérgico que pertenece a la familia de los receptores acoplados a canales iónicos y su activación se caracteriza por el incremento de la permeabilidad al Na^+ y al K^+, que provoca una rápida despolarización neuronal. Este receptor se expresa únicamente en neuronas y presenta una menor afinidad que los receptores 5-HT_2 por la serotonina. En el cerebro se han observado niveles elevados en el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal, el núcleo *accumbens* y el área postrema.

Los receptores 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 se encuentran acoplados positivamente a la adenilato-ciclasa, estimulando su actividad. La distribución anatómica del receptor 5-HT_4 se observa principalmente en el hipocampo, el estriado, la sustancia negra y los tubérculos olfatorios. El receptor 5-HT_6 se ha detectado en el estriado, el núcleo *accumbens*, la corteza cerebral, el hipocampo y los tubérculos olfatorios, mientras que el receptor 5-HT_7 se ha evidenciado en la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo, el *septum*, el hipotálamo, la amígdala y los colículos superiores.

La familia de receptores 5-HT_5 está formada por dos receptores (5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}), que son los receptores serotoninérgicos menos estudiados y conocidos. Se sabe que su estimulación provoca la inhibición de la adenilato-ciclasa (al menos, el receptor 5-HT_{5A}), pero no se conoce en detalle su mecanismo de acción. La localización del ARNm para estos receptores muestra una localización restringida del receptor 5-HT_{5B} (hipocampo, núcleo del rafe dorsal y habénula) y más amplia del receptor 5-HT_{5A} (hipocampo, amígdala, corteza cerebral, bulbo olfatorio, tálamo, cerebelo y habénula).

Vías anatómicas y funciones

En el SNC, la serotonina se sintetiza en un conjunto de núcleos localizados en el tronco encefálico, descritos por primera vez por Dahlström y Fuxe (1964) en el cerebro de la rata. La serotonina se sintetiza en un conjunto de grupos neuronales localizados en el mesencéfalo (B7), la protuberancia (B8) y el bulbo raquídeo (B1, B2 y B3). Estos núcleos serotoninérgicos se conocen como núcleos del rafe, de entre los que destacan cinco: núcleo del rafe dorsal (B7), núcleo del rafe medial (B8), núcleo del rafe mayor (B3), núcleo del rafe oscuro (B2) y núcleo del rafe pálido (B1). Estos grupos de neuronas serotoninérgicas, a su vez, pueden agruparse en dos grandes grupos: los núcleos del rafe rostrales (B7 y B8) y los núcleos del rafe caudales (B1, B2 y B3).

Las proyecciones de estos núcleos serotoninérgicos son de tipo difuso e inervan grandes áreas del cerebro. Las pro-

yecciones hacia el prosencéfalo parten de los núcleos rostrales del rafe, mientras que las proyecciones descendentes parten de los núcleos caudales del rafe (aunque también hay proyecciones desde este conjunto de núcleos caudales que inervan el cerebelo). Es importante destacar la importancia de las proyecciones serotoninérgicas a la corteza cerebral (en especial, la corteza prefrontal), el hipocampo, la amígdala, el *septum* y el estriado dorsal y ventral por las implicaciones funcionales que tienen. En la figura 2-23 se representan de forma esquemática los núcleos y proyecciones serotoninérgicas principales.

> La extensa inervación serotoninérgica del cerebro explica la importancia de la serotonina en un gran número de funciones, así como el interés que suscita este neurotransmisor como diana farmacológica para el tratamiento de numerosos trastornos psicopatológicos.

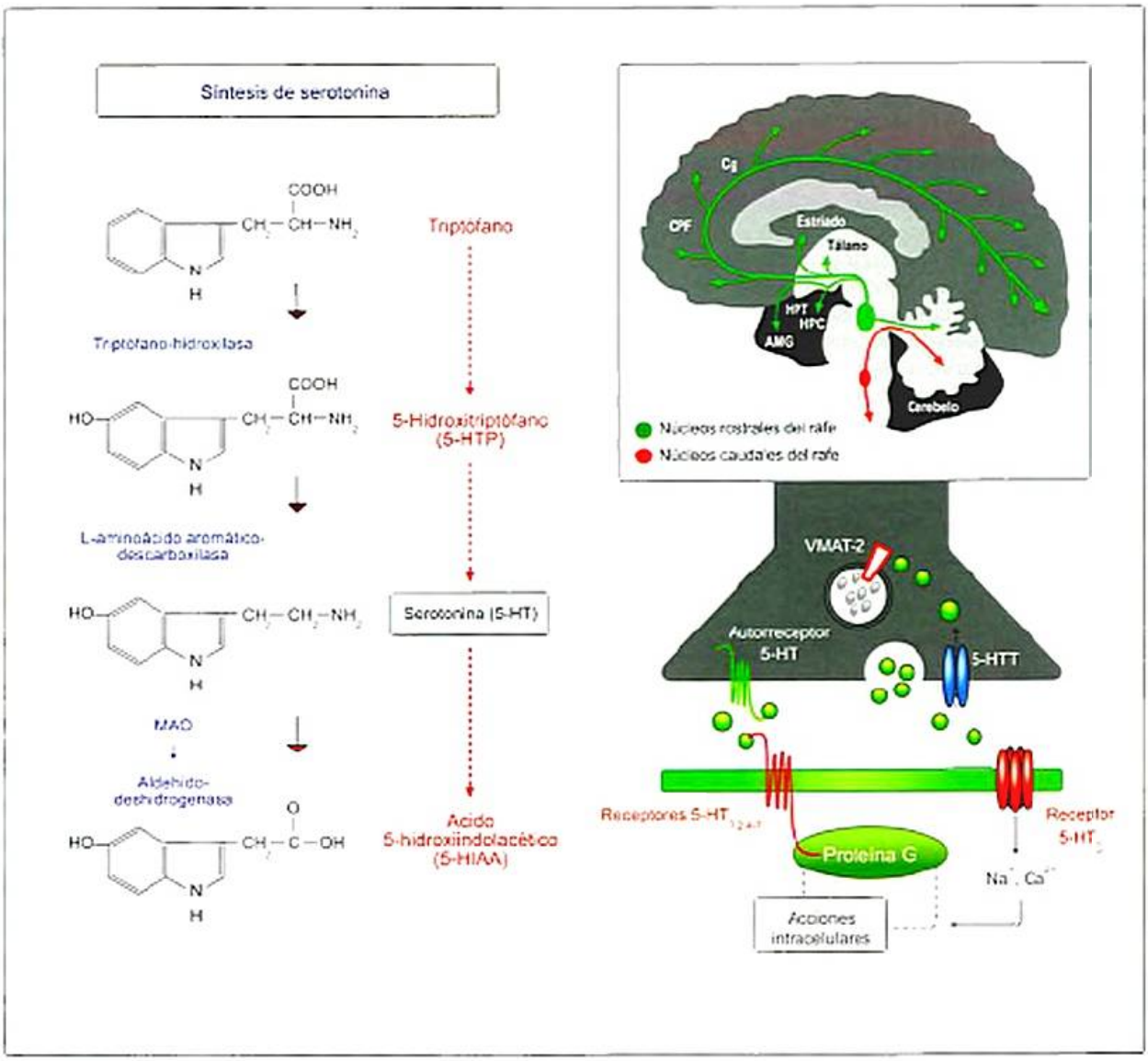


Figura 2-23. Transmisión serotoninérgica. La serotonina (5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, a través de la acción de dos enzimas, la triptófano-hidroxilasa y la L-aminoácido aromático-descarboxilasa. La serotonina se metaboliza a través de la acción de otras dos enzimas, la monoaminooxidasa (MAO) y la aldehído-deshidrogenasa, formándose el metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Su almacenamiento en el interior de vesículas se debe a la presencia del transportador vesicular (VMAT-2). La presencia de autorreceptores regula la liberación y síntesis de serotonina. El receptor 5-HT$_{1A}$, de localización somatodendrítica y terminal, es el autorreceptor que permite esta regulación. La acción de la serotonina finaliza por la acción de dos sistemas: un sistema de recaptación presináptico a través del transportador de serotonina (SERT) y un sistema enzimático, en el cual la MAO es fundamental. La serotonina se sintetiza en un conjunto de núcleos denominados núcleos del rafe (rostrales y caudales). Las proyecciones serotoninérgicas hacia el prosencéfalo parten de los núcleos rostrales del rafe, mientras que las proyecciones descendentes parten de los núcleos caudales del rafe. Las acciones de la serotonina están mediadas por la acción sobre varios tipos de receptores, agrupados en siete familias (5-HT$_1$ a 5-HT$_7$). AMG: amígdala; CPF: corteza prefrontal medial; HPC: hipocampo; HPT: hipotálamo.

Tal como se verá en el capítulo 25, los bajos niveles de serotonina cerebral inducidos por diferentes manipulaciones experimentales, como la destrucción de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, se relacionan con el aumento de la emisión de conductas de riesgo, con la impulsividad y la agresión. Contrariamente, tratamientos que aumentan los niveles de serotonina cerebral, como dietas ricas en triptófano o antidepresivos, se asocian con la disminución de este tipo de conductas. Aun cuando no se conoce en detalle la importancia de cada uno de los receptores de serotonina, se sabe que el receptor 5-HT_{1B} es fundamental para mediar las acciones de la serotonina en la agresión. Algunos estudios han demostrado que la ablación experimental del gen que codifica para el receptor 5-HT_{1B} aumenta la emisión de conductas agresivas, mientras que la administración de agonistas de este receptor reduce la emisión de conductas agresivas. La importancia de la serotonina en los estados emocionales probablemente constituya el ámbito de estudio en el que se ha trabajado de forma más intensa. Son numerosos los estudios que indican que los pacientes deprimidos presentan niveles bajos de serotonina cerebral y alteraciones en algunos subtipos de receptores serotoninérgicos (aumento de densidad y sensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos, entre otras alteraciones de la recepción). Este déficit de serotonina en pacientes deprimidos ha guiado el desarrollo de la mayoría de los psicofármacos antidepresivos disponibles, que se caracterizan por incrementar los niveles de serotonina cerebral. Entre los primeros psicofármacos empleados para tratar la depresión se encuentran los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), que aumentan los niveles de serotonina cerebral, evitando la inactivación de la serotonina recaptada presinápticamente, al bloquear la MAO. Más empleados que los IMAO en el tratamiento de la depresión son los antidepresivos tricíclicos, que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina y presentan menos efectos secundarios que los IMAO. Más recientemente se han desarrollado psicofármacos más específicos con capacidad para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]), que están resultando de gran utilidad para el tratamiento de la depresión, además de reducir los efectos secundarios.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos constituyen una familia de moléculas que han sido reconocidas como neuromoduladores en las últimas cuatro décadas, cuando se demostró su presencia en el SNC y su capacidad para modular las funciones nerviosas. Los neuropéptidos son sintetizados en neuronas, son liberados por los terminales sinápticos y se unen a receptores, modulando la función de las células postsinápticas de forma similar a lo que sucede con los neurotransmisores clásicos. No obstante, no cumplen todos los criterios para ser considerados neurotransmisores. Existen dos diferencias principales con respecto a los neurotransmisores clásicos: la síntesis de neuropéptidos se produce de forma exclusiva en el cuerpo celular, lo que requiere de una nueva síntesis y transporte del neuropéptido al terminal, mientras que los neurotransmisores clásicos disponen de las enzimas de síntesis tanto en el cuerpo neuronal como en los terminales, permitiendo un respuesta rápida ante las demandas celulares. La otra gran diferencia es la falta de sistemas de recaptación presináptica de alta afinidad para los neuropéptidos, en oposición a los sistemas clásicos de neurotransmisión. Además, estas moléculas son muy efectivas en concentraciones bajas, ejercen efectos celulares lentos y de larga duración. A pesar de estas diferencias, los neuropéptidos son una familia numerosa de moléculas (se han identificado más de 50 con actividad biológica) que transportan información entre las células nerviosas y son esenciales para la función nerviosa. Una característica interesante de los neuropéptidos es que se localizan junto con los neurotransmisores clásicos y con otros neuropéptidos, coexistiendo en la misma neurona y modulando las acciones de los neurotransmisores con los que se coliberan.

Los neuropéptidos son moléculas de pequeño tamaño en las que se establecen enlaces peptídicos entre dos o más aminoácidos. Estas moléculas disponen de un grupo amino (NH_2)– o N-terminal y uno carboxilo (COOH)– o C-terminal en su estructura química. Los neuropéptidos son sintetizados como un componente de un precursor de mayor tamaño que es dividido después por enzimas (procesado postraduccional). La síntesis del neuropéptido implica la transcripción del ADN en ARNm, que es transportado desde el núcleo al citoplasma; allí, tras ligarse a un ribosoma, el código de nucleótidos del ARNm es traducido a un neuropéptido. Una vez sintetizado, el neuropéptido será empaquetado en vesículas en las que se almacenará. Estas son vesículas de núcleo denso y de mayor tamaño que las que almacenan los neurotransmisores clásicos (≈ 100 nm frente a ≈ 50 nm). Estas vesículas contienen cantidades suficientes almacenadas para cubrir las necesidades habituales de horas o días. La liberación sináptica depende de un proceso de exocitosis dependiente de calcio que termina con la fusión de la membrana vesicular y del terminal para liberar el neuropéptido. La cantidad de neuropéptido liberado depende del patrón y de la tasa de disparo de la neurona. Los neuropéptidos son inactivados enzimáticamente y las enzimas que se ocupan de inactivarlos son específicas de lugares dipeptídicos y pueden ser endopeptidasas o exopeptidasas, según el lugar de acción en la molécula peptídica. Los receptores para neuropéptidos se pueden localizar tanto a nivel postsináptico como en lugares extrasinápticos (los neuropéptidos pueden difundir extrasinápticamente y ejercer acciones en lugares alejados de la sinapsis). Los receptores son específicos para cada neuropéptido y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G cuya estimulación regula diferentes vías de señalización intracelular.

En la actualidad, la lista de neuropéptidos identificados es muy numerosa y una descripción detallada de ellos excede la extensión de este capítulo. Muchos de estos neuropéptidos fueron identificados inicialmente en tejidos no nerviosos, donde ejercían efectos hormonales, y posteriormente se identificaron en el SNC donde presentan acciones neuromoduladoras. Tal es el caso de algunos péptidos gastrointestinales como el VIP, la CCK y la gastrina, cuya expresión se ha observado en células hipotalámicas y extrahipotalámicas.

Hoy en día se dispone de información experimental que indica la importancia de estos neuropéptidos para regular funciones tan esenciales como la ingesta de alimentos y algunas funciones cognitivas y emocionales como la memoria y el miedo, respectivamente.

Los neuropéptidos, identificados inicialmente como factores de liberación hipotalámicos como la hormona de liberación de corticotropina (CRH), también presentan funciones neuromoduladoras, y se han identificado neuronas que sintetizan estos neuropéptidos en regiones como la amígdala y la corteza cerebral, entre otras. Factores como el CRH son de gran interés en la regulación de la respuesta de estrés a nivel cerebral y el procesamiento de información aversiva. Asimismo, se ha demostrado su importancia en el desarrollo de trastornos psicopatológicos como los estados depresivos. Algunas neurohormonas hipofisarias también pueden ser sintetizadas en neuronas y funcionar como neuropéptidos, como se ha demostrado con la oxitocina y la vasopresina, sintetizadas entre otros lugares en la amígdala. Los resultados más congruentes indican que la vasopresina aumenta las conductas de ansiedad y participa en la respuesta de estrés, además de favorecer la consolidación y recuperación de las memorias aversivas. Por el contrario, la oxitocina reduce la emisión de conductas de ansiedad y los efectos del estrés y perjudica la consolidación y la recuperación de memorias aversivas. Estas hormonas también se han asociado con el fomento de conductas prosociales como el apego social y la memoria social e incluso se han asociado con la aparición de trastornos psicopatológicos como el trastorno de estrés postraumático y la psicosis esquizofrénica.

Otros neuropéptidos son los opioides y péptidos relacionados (dinorfina, encefalina y endorfina), taquicininas (sustancia P, sustancia K), neurotensina, orexina, angiotensina entre otros muchos; han sido localizados en el sistema nervioso y modulan importantes funciones que van desde la nocicepción hasta las funciones cognitivas y emocionales más complejas.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Colonnier M. Synaptic pattern on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscope study. Brain Res 1968;9:268–87.

Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand Suppl 1964;232:1–55.

Falk B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. Fluorescence of Catechol Amines and Related Compounds Condensed With Formaldehyde. Brain Res Bull 1982;9:11–5.

Gray EG. Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. J Anat 1959;93:420–33.

Jehee JF, Murre JM. The scalable mammalian brain: emergent distributions of glia and neurons. Biol Cybern 2008;98:439–45.

Kim HS, Seto-Ohshima A, Nishiyama H, Ibohara S. Normal delay eyeblink conditioning in mice devoid of astrocytic S100B. Neurosci Lett 2011;489:148–53.

Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, et al. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. Brain Res Bull 2003;61:261–4.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. J Comp Neurol 1983;214:170–97.

Meyer W, Schlesinger C, Poehling HM, Ruge W. Comparative quantitative aspects of putative neurotransmitters in the central nervous system of spiders (Arachnida: Araneida). Comp Biochem Physiol C 1984;78:357–62.

Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, et al. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:5268–73.

Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:4037–42.

Pedersen A, Diedrich M, Kaestner F, et al. Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1789–92.

Pustylnyak VO, Lisachev PD, Shtark MB, Epstein OI. Regulation of S100B gene in rat hippocampal CA1 area during long term potentiation. Brain Res 2011;1394:33–9.

Shapiro LA, Bialowas-McGoey LA, Whitaker-Azmitia PM. Effects of S100B on serotonergic plasticity and neuroinflammation in the hippocampus in Down syndrome and Alzheimer's disease: studies in an S100B overexpressing mouse model. Cardiovasc Psychiatry Neurol 2010;2010. pii: 153657.

Sherwood CC, Stimpson CD, Raghanti MA, et al. Evolution of increased glia-neuron ratios in the human frontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:13606–11.

Stolzenburg JU, Reichenbach A, Neumann M. Size and density of glial and neuronal cells within the cerebral neocortex of various insectivorian species. Glia 1989;2:78–84.

Vicente F, Degenaar D, Bohn I, et al. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat. Brain Res 2009;1251:204–12.

Revisiones

Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia – more than just brain glue. Nature 2009;457:675–7.

Bains JS, Oliet SH. Glia: they make your memories stick! Trends Neurosci 2007;30:417–24.

Caudle RM. Memory in astrocytes: a hypothesis. Theor Biol Med Model 2006;3:2.

Hatten ME, Liem RK, Shelanski ML, Mason CA. Astroglia in CNS injury. Glia 1991;4(2):233–43.

Horner PJ, Palmer TD. New roles for astrocytes: the nightlife of an "astrocyte". La vida loca! Trends Neurosci 2003;26:597–603.

Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. Neuron 2013;77(1):10–8.

Slezak M, Prieger PW, Soltys Z. Synaptic plasticity, astrocytes and morphological homeostasis. J Physiol Paris 2006;99:84–91.

Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. Clin Chem Lab Med 2011;49:409–24.

Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. Annu Rev Neurosci 2012;35:369–89.

Todman D. Henry Dale and the discovery of chemical synaptic transmission. Eur Neurol 2008;60:162–164.

Libros

Brady ST, Tai L. Cell Biology of the nervous system. En: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, eds. Basic neurochemistry, 8ª ed. San Diego: Academic Press, 2012.

Deutch AY, Roth RH. Neurochemical systems in the central nervous system. En: Charney DS, Nestler DJ, eds. Neurobiology of mental illness, 2ª ed. New York: Oxford University Press, 2006; p. 12-28.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of neural science, 5ª ed. New York: McGraw Hill, 2013.

Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat DA. From neuron to brain, 5ª ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc., 2012.

Verkhratsky A, Butt A. Glial neurobiology. West Sussex: Wiley, 2007, p 83-92.

Von Bohlen und Halbach O, Dermietzel R. Neurotransmitters and neuromodulators. Handbook of receptors and biological effects, 2ª ed. Weinheim: WILEY-VCH, 2006.

Introducción a la organización del sistema nervioso

3

D. Redolar Ripoll

Resumen conceptual

- ✓ Hoy en día se sabe que el sistema nervioso controla y regula la mayoría de las actividades del organismo. La información del entorno es captada por diferentes tipos de receptores sensoriales distribuidos ordenadamente por el cuerpo. Éstos recogen y envían la información para que sea procesada e integrada por el sistema nervioso central. De igual forma, constantemente se están poniendo en marcha los cuidadosos planes motores que se desarrollan en el cerebro y que finalmente llevan a la coordinación de diversos grupos musculares para permitir un determinado movimiento.
- ✓ El cerebro recibe, integra, procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de distintos mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunitario. El sistema nervioso no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención, o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Objetivos de aprendizaje

- Entender los principios básicos de la organización del sistema nervioso.
- Analizar las diferencias entre sistema nervioso autónomo y somático.
- Conocer cómo se transmite la información sensorial al sistema nervioso central.
- Conocer las principales características anatómicas y funcionales de la médula espinal y del tronco del encéfalo.
- Entender la organización anatómica del diencéfalo y las principales implicaciones funcionales de sus componentes.
- Describir las principales estructuras subcorticales y analizar sus principales funciones.
- Familiarizarse con el procesamiento subcortical de la información sensorial.
- Estudiar cómo están organizadas la sustancia gris y la sustancia blanca en el cerebelo y cuál es su papel en el control motor desde un punto de vista funcional y filogenético.
- Describir los diferentes tipos de corteza cerebral desde la citoarquitectura y la filogenética.
- Conocer la organización de la corteza sensorial primaria.
- Analizar la representación y la organización de las áreas de asociación sensorial.
- Conocer las subdivisiones de la corteza frontal y analizar sus diferentes funciones.
- Entender cómo se organiza la corteza cerebral para el control motor.
- Conocer la organización anatómica y las principales conexiones de las áreas prefrontales.
- Familiarizarse con la organización de la sustancia blanca en el encéfalo.
- Entender cómo se organiza el sistema nervioso desde el punto de vista filogenético.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

«Los hombres deberían saber que del cerebro y nada más que del cerebro vienen las alegrías, el placer, la risa, el ocio, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, vemos y oímos, sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido. [...] Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan. [...] Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano. [...] Y en este sentido soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder.»

HIPÓCRATES, *Sobre las enfermedades sagradas*, siglo IV a.C.

Por lo general, resulta fácil distinguir en el sistema nervioso central (SNC) la *sustancia gris* de la *sustancia blanca*. La sustancia gris corresponde fundamentalmente a las zonas del sistema nervioso donde predominan los somas neuronales y las dendritas, mientras que la sustancia blanca corresponde a las zonas donde predominan las proyecciones axónicas. El lector se podría estar preguntando por qué razón los axones tienen una apariencia blanquecina, mientras que las dendritas y los somas carecen de ella. Como se ha descrito en el capítulo 2, la mayoría de los axones se encuentran envueltos por vainas de mielina. Ésta, que es de naturaleza lipídica, les proporciona el color blanco brillante característico (de hecho, esta envoltura está constituida por células gliales que se enrollan a modo de «capas de una cebolla» a lo largo del axón). Dentro de la sustancia gris pueden observarse los núcleos, que son grupos funcionalmente relacionados de somas celulares en el SNC. Al mencionar la superficie cortical se hace referencia a áreas funcionalmente homogéneas. También en el SNC se encuentran diferentes grupos de cuerpos neuronales en forma de columnas funcionales (perpendiculares en la corteza cerebral y longitudinales en la médula espinal). Otro nivel de organización en el SNC son las capas constituidas por grupos celulares funcionalmente relacionados y orientados en un eje paralelo al área donde se encuentran ubicadas. Por ejemplo, la corteza cerebral está compuesta por seis capas celulares claramente diferenciadas dispuestas en paralelo. En el sistema nervioso periférico (SNP), los somas celulares se ubican en ganglios. En cuanto a la sustancia blanca, en el SNC es posible distinguir los haces, los fascículos, los tractos, los lemniscos (axones que siguen una estructura paralela y están funcionalmente asociados) y los cordones o sistemas (grupo de diferentes fascículos o haces paralelos). En el SNP se habla de axones paralelos que constituyen los nervios espinales y craneales.

> En líneas generales, el sistema nervioso puede dividirse en dos partes claramente diferenciadas: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

El SNC está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo, por su parte, tiene múltiples divisiones, desde los hemisferios cerebrales y el diencéfalo, hasta el tronco del encéfalo y el cerebelo. Dentro de las divisiones mayores de cada una de las partes del encéfalo se encuentran: la corteza cerebral, dividida en los lóbulos frontal, parietal, occipital, temporal y límbico; los ganglios basales, compuestos principalmente por los núcleos caudado, putamen y globo pálido; estructuras del sistema límbico, como el hipocampo y la amígdala; el diencéfalo, compuesto por tálamo e hipotálamo (es posible, incluso, distinguir otras subdivisiones); el tronco del encéfalo, compuesto por el mesencéfalo, la protuberancia (o puente) y el bulbo raquídeo, y, por último, el cerebelo.

El SNP está compuesto fundamentalmente por los ganglios y los nervios craneales y espinales que se imbuyen en casi todas las partes del cuerpo, transportando información hacia el SNC y llevando la proveniente de éste hacia la periferia. Los nervios espinales tienen dos componentes claramente diferenciados: por una parte, el componente sensitivo, que envía la información sensorial de los receptores distribuidos en la piel, músculos, articulaciones y órganos internos hacia el SNC, y, por otra, el componente motor, que transmite la información elaborada en el SNC a los mecanismos eferentes como músculos y glándulas. El soma de la neurona sensorial se localiza en el ganglio de la raíz dorsal, mientras que el soma de la neurona motora se halla en la propia médula espinal. Un esquema conceptual similar se puede extrapolar a la organización de los nervios craneales.

Es importante tener claro que el SNP tiene dos componentes principales. Por un lado, el *sistema nervioso autónomo* (SNA) y, por otro, el *sistema nervioso somático* (SNSo). El SNA está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. El SNSo recoge la información sensorial, mediante neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en ganglios cercanos a la médula espinal y al tronco del encéfalo, de los diferentes receptores dispersos por la superficie del cuerpo, los órganos de los sentidos y la musculatura. Asimismo, el SNSo proyecta los axones de las neuronas motoras, cuyo soma se localiza en el SNC, para inervar la musculatura esquelética. Resumiendo, en el SNP se encuentran tanto fibras eferentes somáticas y viscerales, que llevan la información desde el SNC hasta la musculatura esquelética (fibras somáticas), la musculatura lisa, el corazón y las glándulas (fibras viscerales), como fibras aferentes somáticas y viscerales que transmiten información al SNC referente a los órganos de los sentidos, a los receptores de la piel y de los músculos (fibras somáticas), y a los órganos internos (fibras viscerales). Por otro lado, resulta importante destacar que el SNA puede interactuar con el sistema neuroendocrino. Un ejemplo clave de esta interacción es lo que sucede cuando un animal está delante de un agente potencialmente peligroso y se pone en marcha la respuesta de estrés (Fig. 3-11).

Un sistema de protección

El tejido nervioso es sumamente delicado. Si alguna vez el lector ha preparado sesos con alguna de las cientos de recetas que existen para este suculento manjar utilizado ya cientos de años atrás en la cocina árabe y egipcia, se habrá dado cuenta de la consistencia gelatinosa que presenta. Simplemente con ejercer una pequeña presión con el dedo sobre esta blanda masa se pueden generar graves daños. Además, el encéfalo se encuentra ampliamente irrigado, para garantizar el flujo continuo de sangre oxigenada y permitir que la función cerebral se mantenga activa. Cualquier experto en la preparación de los sesos rápidamente se habrá percatado de la necesidad que existe en dejar los sesos en agua fría antes de guisarlos, para que se desprendan los coágulos de sangre que rodean todo el tejido; después se han de «blanquear» durante 5 minutos en agua hirviendo con sal y una hoja de laurel, para desenganchar los vasos que se hayan quedado adheridos; una vez escurridos, se preparan según la receta elegida.

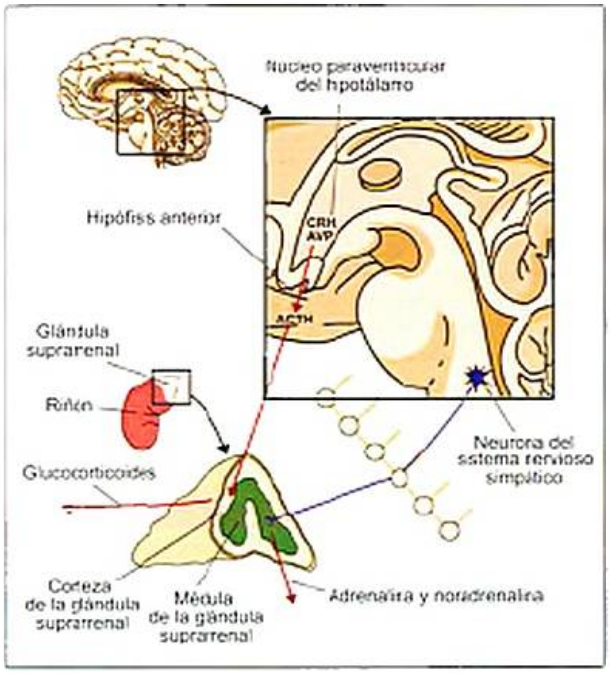


Figura 3-1. Interacción de los sistemas neuroendocrino (eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) y autónomo en la respuesta al estrés. En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es liberada junto con la arginina vasopresina (AVP) en la sangre (eminencia media), produciendo la secreción en la circulación sanguínea de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de las células secretoras de la hipófisis anterior. La ACTH activa la captación de glucosa en los músculos y estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. Los glucocorticoides facilitan la presencia de glucosa en los tejidos que la requieren para poner en marcha la respuesta más adaptativa. Por otro lado, en relación con el sistema autónomo, la activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas posganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina al torrente circulatorio. Las sustancias secretadas por la acción del sistema nervioso simpático (noradrenalina y adrenalina) aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y provocan que el glucógeno almacenado se convierta con rapidez en glucosa para ser utilizada. Los glucocorticoides liberados en la circulación sanguínea promueven la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático también inerva directamente la corteza de la glándula suprarrenal, participando en la regulación de la liberación de glucocorticoides. En definitiva, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema simpático tienen acciones complementarias en todo el cuerpo, incluyendo la movilización de energía y el mantenimiento de la presión arterial durante el estrés.

Dejando de lado los aspectos culinarios, vamos a hacer un breve recorrido por los sistemas de protección con que cuenta el SNC, que lo preservan ante la ocurrencia de traumatismos craneoencefálicos o durante el transcurso de una grave enfermedad. Dichos mecanismos no son sólo de naturaleza estructural, puesto que también existe una barrera química que mantiene en constante equilibrio el medio neuronal.

En primer lugar, el sistema nervioso se encuentra cubierto por tres membranas o meninges, a saber: la duramadre, la aracnoides y la piamadre (fig. 3-2 A). Las meninges estabilizan la posición y la forma del sistema nervioso de dos maneras diferentes. En primer lugar, estas membranas quedan adheridas al tejido cerebral por un lado y a la cavidad craneal por otro, permitiendo que el tejido quede inmóvil a cada movimiento. En segundo lugar, entre dos de las tres membranas (la aracnoides y la piamadre) transcurre un fluido, el líquido ce-

Recuadro 3-1. Papiro Quirúrgico de Edwin Smith

En 1862, Edwin Smith pudo conseguir un papiro en la ciudad egipcia de Luxor (v. Fig. 1-1). Dicho papiro se conoce como el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith y parece tratarse del documento médico más antiguo de que se tenga noticia. A pesar de estar datado a comienzos del siglo XVII a.C. (dinastía XVIII), existen evidencias que sugieren que se fundamentó en documentos de períodos más antiguos (3000 a.C.).

> «Si examinás a un hombre con una herida abierta en la cabeza que le llega hasta el hueso y que le atraviesa el cráneo, deberéis palpar la herida. Si encontráis algo preocupante en contacto con vuestros dedos, (y) el hombre se estremece en gran medida [...] deberéis decir respecto a él: [...] "Una dolencia contra la que voy a lidiar".»
>
> ANÓNIMO, *Papiro Quirúrgico de Edwin Smith*, c. 1550 a.C.

El arqueólogo e historiador americano James Breasted (1922) encontró que este documento era un texto antiguo que recogía descripciones de 48 casos de pacientes con lesiones traumáticas. En el papiro se hacía referencia a la exploración de los pacientes, las observaciones realizadas de la anatomía, el diagnóstico establecido, las pautas de intervención e incluso el posible pronóstico y evolución para cada caso. El documento proporciona interesantes descripciones de 27 casos de pacientes con traumatismo craneal. De los casos presentados, sólo 14 de ellos parecen no mostrar alteraciones y daños cerebrales, el resto (13 pacientes) presentan daño cerebral y alteraciones neurológicas. En el detalle de los casos, se explican algunos procedimientos para llevar a cabo suturas craneales, se realizan detalladas descripciones de las membranas que cubren al cerebro («saco que cubre al cerebro», las meninges) y de un líquido que circula por debajo de éstas (el líquido cefalorraquídeo). Se describen las circunvoluciones de la corteza, las que son comparadas con los residuos ondulados que deja el mineral de cobre al fundirse. En este documento se pone de manifiesto que las lesiones en el cerebro pueden tener consecuencias en partes del cuerpo bastante distantes, produciendo problemas de coordinación, parálisis de los miembros del lado opuesto del cuerpo, pérdidas sensoriales, etc. En uno de los casos, el paciente parece haber sufrido las consecuencias de un «contragolpe», es decir, un golpe en un lado de la cabeza que produce una compresión del cerebro sobre el lado opuesto del cráneo.

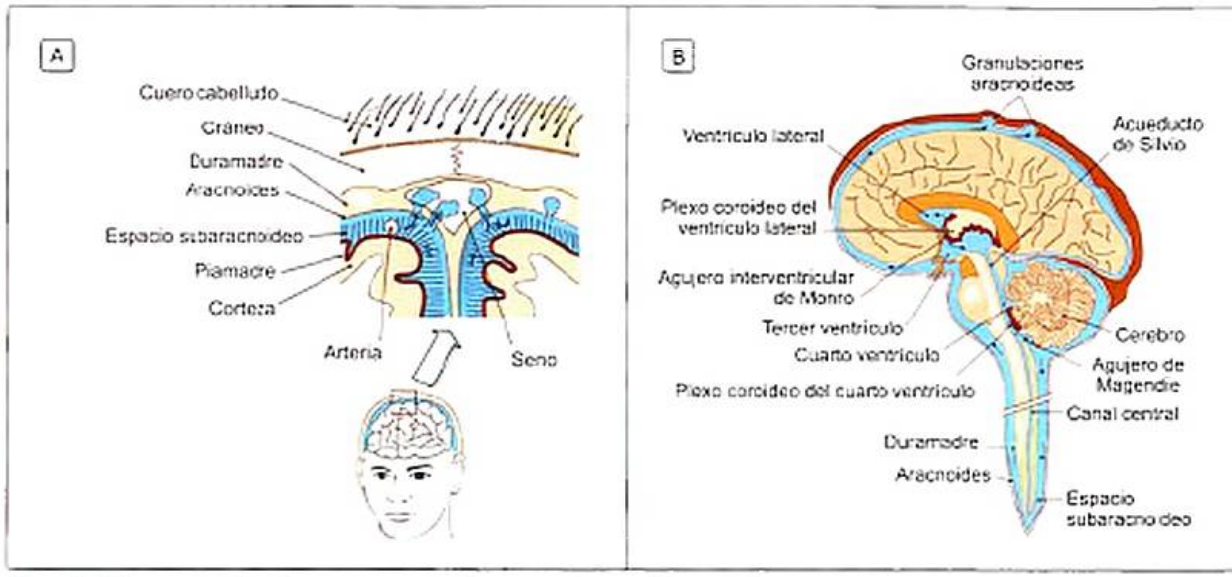


Figura 3-2. Representación de las meninges y del sistema ventricular. **A)** Disposición de las meninges: duramadre, aracnoides y piamadre. Entre la duramadre y la aracnoides se localiza el espacio subdural, y entre la aracnoides y la piamadre, el espacio subaracnoideo. Este último se encuentra lleno de líquido cefalorraquídeo. En la médula espinal se encuentra el espacio epidural. **B)** Corte sagital medial que representa la circulación del líquido cefalorraquídeo.

falorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo reduce la tendencia de varias fuerzas (como la gravitatoria) a distorsionar el tejido nervioso. Por ejemplo, se ha podido comprobar que el cerebro pesa unos 50 g menos suspendido en el líquido cefalorraquídeo que al aire libre. Este fluido, además, ayuda a que se mantenga la forma del cerebro. Para comprobarlo se puede hacer un sencillo experimento: si se coge un cerebro y se suspende en una solución salina isotónica, se comprobará la forma natural de éste, poniendo especial atención en cada una de las circunvoluciones y cisuras que conforman la corteza. Seguidamente, si se saca y se deja al aire libre poco a poco se podrá observar cómo se va distorsionando su forma por efecto de la gravedad.

La duramadre es una membrana de tejido colágeno, compuesta fundamentalmente por fibroblastos y fibrillas de colágeno, que adhiere fuertemente a la superficie interna del cráneo; no obstante, a la altura de la médula se encuentra separada de las vértebras por el espacio epidural. Es la más gruesa y fuerte de las meninges, por lo que también se la denomina paquimeninge. En la cara interna del encéfalo forma pliegues en forma de tabiques, como la tienda del cerebelo y la hoz del cerebro. Además, en el inicio de cada uno de los tabiques se localizan los senos venosos, por ejemplo, el seno sagital superior (v. Material web. Contenido complementario. Meninges). Tanto la aracnoides como la piamadre se conocen como leptomeninges. La aracnoides es una lámina celular que se encuentra unida a las células limitantes de la duramadre y separada por el espacio subaracnoideo de la piamadre. Por este espacio discurre el líquido cefalorraquídeo y se localizan gran número de vasos, las raíces de los nervios craneales y los nervios raquídeos.

El líquido cefalorraquídeo se produce en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales (Recuadro 3-2). A través de los agujeros de Magendie (orificio medio) y Luschka (orificio lateral), el líquido cefalorraquídeo sale de los ventrículos al espacio subaracnoideo (Fig. 3-2 B). Este fluido circula alrededor del encéfalo y de la médula espinal para volver al sistema vascular pasando mediante las vellosidades aracnoideas, también denominadas granulaciones aracnoideas. Las vellosidades aracnoideas se invaginan en el seno sagital superior. En la parte externa de las vellosidades se posiciona una capa de células endoteliales, seguida por la capa de células limitantes de la duramadre y por la capa de células de la barrera aracnoidea. Esta disposición se observa en cada uno de los lados de la vellosidad. En la parte interna las trabéculas se disponen uniendo las dos capas de células de la barrera aracnoidea (resultado del proceso de invaginación).

> **¡**
> El encéfalo se encuentra protegido por una cubierta ósea y suspendido en líquido. En su interior hay un sistema de compartimentos, el sistema ventricular. Existen cuatro ventrículos: dos ventrículos laterales, el tercer ventrículo y el cuarto ventrículo.

Como hemos visto en el capítulo 2, las neuronas son un tipo celular que requiere mucho aporte de oxígeno. Para que el lector pueda hacerse una idea, aunque el cerebro constituye sólo alrededor de un 2-3 % del peso total del cuerpo, recibe entre un 15 y un 20 % del gasto total cardíaco, y consume aproximadamente el 20 % del oxígeno producido. Las tortugas, por ejemplo, pueden ejercer diferentes tipos de conductas motoras durante horas sin suplemento de oxígeno en sus cerebros, pero el ser humano es dependiente de un aporte continuo de oxígeno. De esta manera, si por algún motivo (p. ej., una isquemia) dejáramos de recibir un aporte de oxígeno durante unos 10 segundos, probablemente perderíamos la conciencia. Si este intervalo sin flujo sanguíneo se alargara hasta los 20 segundos, la actividad eléctrica cerebral cesaría, y después de unos pocos minutos comenzaría el daño neuronal

Recuadro 3-2. Ventrículos cerebrales

Los ventrículos laterales son las cavidades formadas en el interior del telencéfalo (un ventrículo lateral para cada hemisferio). Morfológicamente se pueden dividir en varias partes: el asta anterior, el cuerpo del ventrículo y las astas posterior e inferior. Rodeando el asta anterior y el cuerpo del ventrículo se encuentran el septo pelúcido, el fórnix y el cuerpo calloso. Entre el cuerpo del ventrículo lateral y las astas posterior e inferior se localiza el atrio del ventrículo lateral, que cuenta con una densa población de plexos coroideos. Justo por debajo del cuerpo del ventrículo se encuentra el tálamo. La pared lateral de los ventrículos laterales está formada por una parte del neoestriado, el caudado. Asimismo, el asta inferior está formada lateralmente por la cola del caudado; medialmente, por la formación hipocampal, y anteriormente, por la amígdala. Entre los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo se encuentra el tercer ventrículo (Fig. 3-3). Esta cavidad se localiza en el diencéfalo, entre los dos tálamos, y se extiende hacia adelante y hacia abajo entre los dos conjuntos de núcleos hipotalámicos. Por lo tanto, el tercer ventrículo se encuentra orientado verticalmente en la línea media. En la zona dorsal se ubica el plexo coroideo del tercer ventrículo. El suelo de este ventrículo está formado por el infundíbulo y por el quiasma óptico, extendiéndose caudalmente hasta unirse con el acueducto de Silvio (que lo une al cuarto ventrículo). Este pequeño conducto, de alrededor de 1,5 mm de diámetro, se halla rodeado por las neuronas de la sustancia gris periacueductal. La región anterior del tercer ventrículo está formada por la lámina terminal y la comisura anterior. En la parte más caudal el tercer ventrículo llega hasta la glándula pineal. El cuarto ventrículo tiene una forma tridimensional que recuerda una pirámide, localizándose fundamentalmente a la altura entre la protuberancia y el cerebelo, aunque se extiende hacia adelante hasta el mesencéfalo y, hacia atrás, hasta el bulbo. Hacia adelante, mediante el acueducto de Silvio, se comunica con el tercer ventrículo, y hacia atrás forma el canal que se extiende medialmente a lo largo de la médula espinal. Lateralmente, el cuarto ventrículo llega hasta la superficie bulbar formando los recesos laterales y, a través de los agujeros de Luschka, termina en el ángulo pontocerebeloso. Las paredes anteriores del tercer ventrículo se encuentran formadas por los pedúnculos cerebelosos superiores, el velo medular anterior y el cerebelo, mientras que la superficie inferior de esta cavidad, o fosa romboidea, está formada por el bulbo y la protuberancia. Tanto los ventrículos como el canal medular están cubiertos por células epiteliales que conforman el denominado epéndimo. Las células ependimarias forman una capa al unirse entre sí mediante desmosomas. En algunas zonas, por ejemplo, en el tercer ventrículo, aparece un tipo de célula ependimaria más especializada, los tanicitos. Estos disponen de prolongaciones que terminan sobre la vasculatura y sobre el neurópilo (red formada por las prolongaciones de las neuronas y de las células gliales). Los tanicitos se unen entre sí y a las células ependimarias adyacentes mediante las denominadas uniones ocluyentes.

irreversible (v. Material web. Contenido complementario. Circulación arterial y venosa). Debido a esta gran dependencia metabólica de un aporte sanguíneo constante que tiene el cerebro humano, el sistema nervioso cuenta con una densa red de vasos sanguíneos que le aseguran un suministro prolongado de oxígeno. En este contexto, un primer concepto importante es el de *barrera hematoencefálica*. Se ha de partir del hecho de que la fuerza de difusión hace que muchos solutos se puedan desplazar desde la sangre hasta el espacio intersticial que rodea las células, pasando a través de las hendiduras existentes entre las células endoteliales. En el cerebro, las células endoteliales están dispuestas formando unas uniones

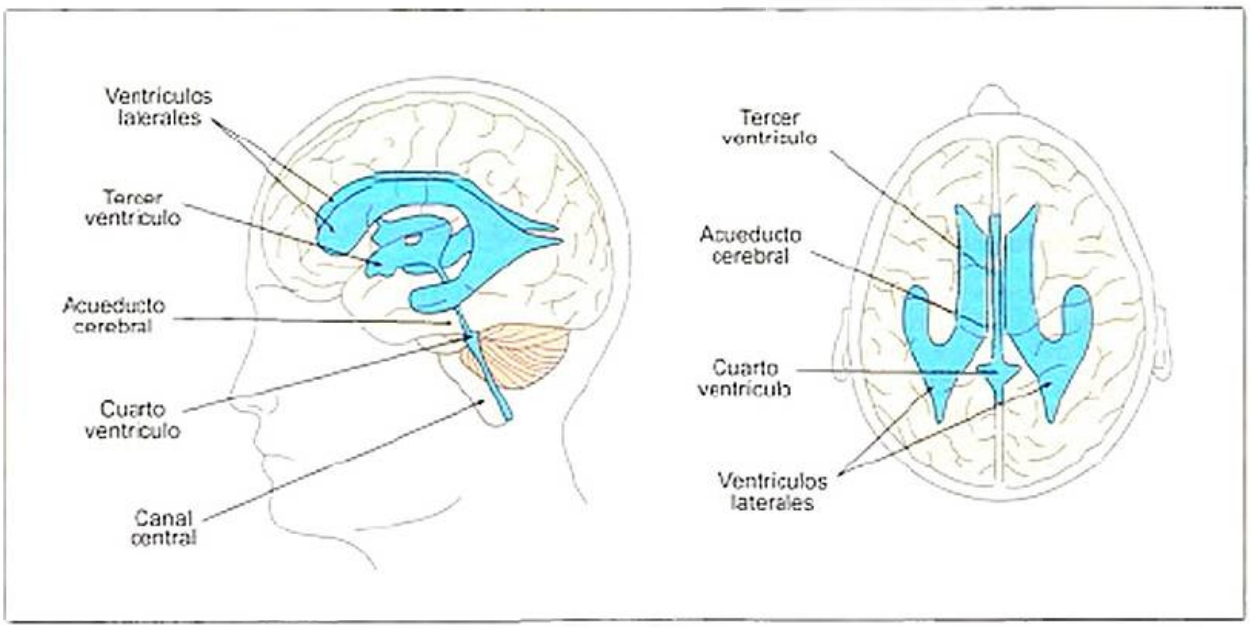


Figura 3-3. Representación del sistema ventricular.

estrechas que impiden a los solutos pasar por difusión a través de los espacios. Las únicas sustancias que podrán atravesar serán aquellas capaces de pasar a través de las células endoteliales. Este mecanismo de restricción constituye la barrera hematoencefálica. Se trata de un sistema que protege de la entrada de sustancias extrañas en el sistema nervioso, debido a que el funcionamiento normal del encéfalo puede verse afectado por la presencia de algunos compuestos químicos. Los cambios transitorios y repentinos de la composición de la sangre se han de mantener aislados en lo concerniente al sistema nervioso. En definitiva, la barrera hematoencefálica constituye un mecanismo de protección que es selectivamente permeable, ya que permite el paso de unas moléculas pero no el de otras. Las moléculas que sean solubles en lípidos, el agua y los gases pueden atravesar las células endoteliales empujados por la fuerza de difusión. Otras sustancias, por ejemplo la glucosa, deben ser transportadas mediante sistemas de alta afinidad muy específicos y selectivos. Los plexos coroideos están altamente vascularizados. Las células endoteliales de los plexos coroideos no presentan las uniones estrechas que presentan la mayoría de capilares cerebrales. No obstante, las células epiteliales de los plexos coroideos que producen el líquido cefalorraquídeo se encuentran conectadas entre sí mediante uniones estrechas, lo que constituye una barrera para evitar el paso libre de diferentes moléculas. Además de las células endoteliales de los plexos coroideos, existen ciertas regiones en el sistema nervioso central en donde las células endoteliales no están conectadas mediante uniones estrechas: se trata de los denominados *órganos circunventriculares* (eminencia media, órgano subfornical, glándula pineal, etc.). En estas regiones, tanicitos y células ependimales especializadas se encuentran conectadas mediante uniones estrechas para conformar una barrera de protección.

> La homeostasis en el sistema nervioso central resulta crítica para la preservación de la función neuronal.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Como se ha señalado, el sistema nervioso se puede dividir en SNC y SNP. Por su parte cada una de estas divisiones se puede, a su vez, subdividir en diferentes componentes anatómicos y funcionales.

Sistema nervioso autónomo

En el sistema nervioso hay una serie de sistemas funcionales encargados de regular el equilibrio interno del organismo. Para que esta función se lleve a cabo existen dos sistemas: el sistema neuroendocrino y el SNA. Este último cuenta tanto con axones que llevan información aferente hacia el SNC como con axones que envían proyecciones eferentes hacia la periferia (Fig. 3-4). Las fibras aferentes llevan información al SNC sobre el estado de los diferentes órganos internos,[1] y las

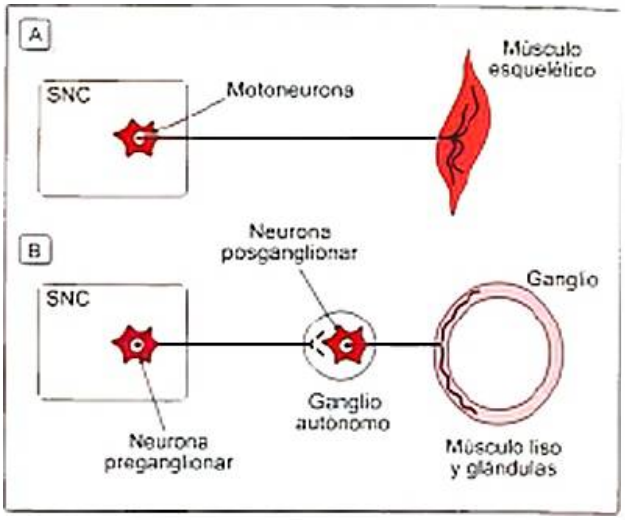


Figura 3-4. Principales diferencias organizativas entre el sistema motor somático (A) y el sistema nervioso autónomo (B). Nótese que el soma de la neurona que proyecta la fibra motora somática se localiza en el sistema nervioso central (SNC). Las neuronas preganglionares efectoras del sistema nervioso autónomo también se localizan en el sistema nervioso central. La neurona simpática hace sinapsis muy cerca del SNC con la neurona posganglionar, mientras que la neurona preganglionar parasimpática lo hace a una distancia considerablemente mayor.

fibras eferentes envían proyecciones a las diferentes glándulas, a la musculatura cardiaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los órganos internos (el aparato gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etc.). Estas fibras eferentes se organizan en dos sistemas claramente diferenciados: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático (v. Material web. Contenido complementario. Sistema nervioso autónomo).

El esquema funcional y anatómico de la regulación autónoma o vegetativa puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central hay una serie de estructuras encargadas de la regulación de la homeostasis interna, por ejemplo, diferentes áreas corticales, algunos núcleos talámicos, la amígdala, el hipocampo, y la formación reticular. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo. Del hipotálamo salen conexiones directas e indirectas (a través del núcleo del tracto solitario) hacia la médula espinal y el tronco del encéfalo. A partir de este nivel, las neuronas cuyo soma se localiza en el SNC (núcleos del tronco del encéfalo o asta ventral de la médula espinal) salen para hacer sinapsis con los ganglios autónomos (en el caso de la rama simpática, el ganglio se localiza lindante al SNC, mientras que en el caso de la rama parasimpática se ubica a una distancia considerable, cerca de la diana que se ha de inervar). Las neuronas preganglionares simpáticas dejan el SNC a partir de los nervios espinales torácicos y los primeros lumbares, mientras que las neuronas parasimpáticas lo hacen a través de los nervios craneales III, VII,

[1] Las fibras que llegan a la médula espinal acaban en la sustancia gris intermedia, mientras que aquellas que van a parar al tronco del encéfalo, mediante los nervios VII, IX y X, terminan en el núcleo del tracto solitario.

IX y X y a través de los nervios espinales de la zona sacra (S2-S4). En el ganglio autónomo se da la sinapsis entre la neurona procedente del SNC (denominada neurona preganglionar) y la neurona que inervará el tejido diana (neurona posganglionar).

Nervios craneales

Son 12 pares de nervios sensoriales, motores o mixtos (incluyen ramas sensoriales y ramas motoras) que surgen del encéfalo y después de salir de la cavidad craneal se dirigen a diferentes regiones periféricas, la mayoría de ellas en la cabeza, en el cuello y en los órganos internos (v. Material web. Contenido complementario. Nervios craneales). La mayoría lo hace en el tronco del encéfalo, con excepción de los dos primeros (el olfatorio y el óptico). Algunos de los nervios craneales son exclusivamente somáticos, mientras que otros incluyen también componentes del SNA (Fig. 3-5A).

Nervios espinales

La médula espinal se encuentra en el SNC, extendiéndose desde la base del cráneo (caudal al bulbo raquídeo) hasta la

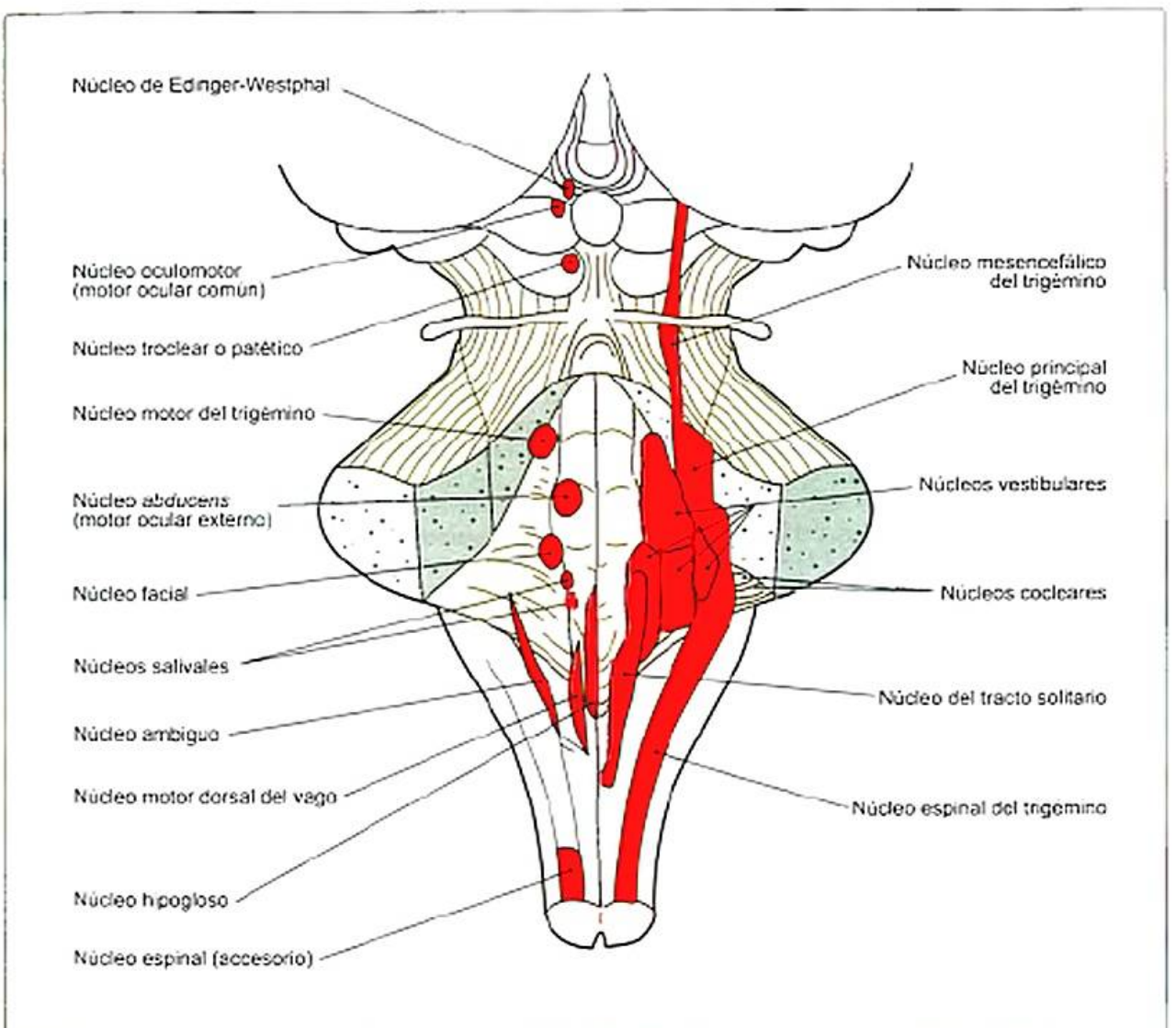


Figura 3-5. Representación esquemática de la localización de los núcleos de los pares craneales del tronco del encéfalo. A pesar de que la estructura del sistema nervioso del ser humano es bilateral, para simplificar la descripción de la figura y facilitar su comprensión, los núcleos con funciones motoras se encuentran dibujados a la izquierda de la imagen, mientras que los núcleos con funciones sensoriales se ubican en la parte derecha. La mayoría de los núcleos de los nervios craneales se localizan en el tronco del encéfalo, a excepción de los nervios I y II. En el tronco del encéfalo, los núcleos de los nervios craneales se organizan a modo de columnas funcionales. Concretamente, se forman seis columnas funcionales: tres de núcleos sensoriales (viscerales y somáticos) y tres de núcleos motores (viscerales y somáticos). De estas columnas, dos son columnas motoras viscerales, dos son columnas sensoriales somáticas, una es una columna sensorial visceral, y una es una columna motora somática. Los núcleos sensoriales están formados por los somas de las neuronas sensoriales secundarias que proyectarán a diferentes regiones del sistema nervioso y que reciben, por lo tanto, las aferencias del nervio sensorial (neuronas de los ganglios craneales).

segunda vértebra lumbar. Funcionalmente existen tres aspectos fundamentales en los cuales reside la importancia crucial de la médula espinal. Por un lado, en la médula espinal entran las proyecciones sensoriales somáticas y viscerales procedentes de las extremidades, del tronco y de diferentes órganos viscerales. En segundo lugar, de la médula espinal salen las fibras eferentes que inervan la musculatura esquelética, la musculatura lisa, el músculo cardíaco y diferentes glándulas. En tercer lugar, en la propia médula espinal se pueden establecer circuitos sinápticos que conformen los denominados arcos reflejos, en los que una entrada sensorial puede activar una eferencia a nivel espinal sin tener que llegar antes a centros encefálicos de orden superior, permitiendo, por lo tanto, una rápida respuesta.

Para realizar estas tres funciones la médula espinal cuenta con 31 pares de nervios espinales (fig. 3-6). La organización anatómica que se sigue está determinada por un patrón fundamental de segmentación. De esta forma, los nervios salen de la médula por los agujeros que se forman entre dos vértebras, también denominados agujeros intervertebrales, formando lo que se conoce como segmento medular. Cada uno de estos segmentos contiene dos nervios (un par) que salen a ambos lados de la médula. La correspondencia de la segmentación queda, por lo tanto, supeditada al número de vértebras, de modo que cada par espinal se asocia a una vértebra (v. Material web. Contenido complementario. Reflejos espinales y médula espinal).

> El sistema nervioso autónomo está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. El sistema nervioso somático recoge la información sensorial, mediante neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en ganglios cercanos a la médula espinal y al tronco del encéfalo, de los diferentes receptores dispersos por la superficie del cuerpo, los órganos de los sentidos y la musculatura. Asimismo, el sistema nervioso somático proyecta los axones de las neuronas motoras, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central, para inervar la musculatura esquelética.

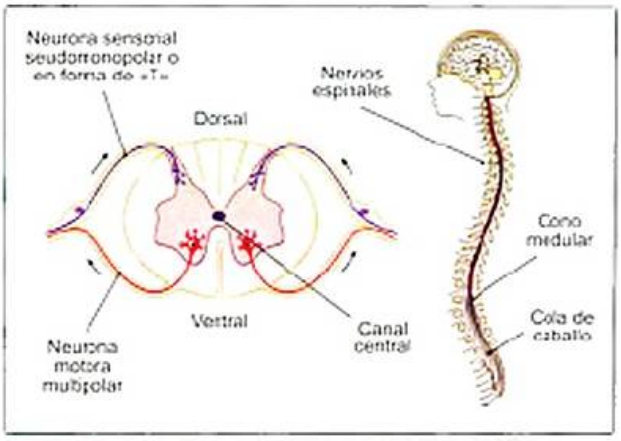


Figura 3-6. A) Nervio espinal con los aferentes sensoriales y los eferentes motores. La neurona sensorial que llega a la médula espinal tiene el soma localizado en un ganglio que queda posicionado cerca de la propia médula, el ganglio de la raíz dorsal. Esta neurona sensorial establecerá sinapsis con interneuronas de la sustancia gris de la médula espinal y con neuronas motoras que abandonaron la médula para formar parte del nervio espinal y poder inervar el músculo diana. B) Médula espinal en relación con los nervios espinales.

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal abarca desde el agujero occipital hasta la segunda vértebra lumbar (en algunos casos, hasta la primera). Funcionalmente, este componente caudal del SNC está implicado en diferentes aspectos sensoriales y motores en interacción con el encéfalo y con el SNP. Las órdenes eferentes procedentes del encéfalo que regulan la actividad motora musculoesquelética y autónoma son ejecutadas por neuronas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal. Del mismo modo, las señales sensoriales periféricas somáticas y viscerales llegan al encéfalo a través de la médula espinal. Localmente, también se pueden poner en marcha circuitos sinápticos funcionales que permitan una respuesta trabajando con bastante autonomía en relación con las órdenes descendentes del encéfalo: se trata de los reflejos medulares.

En la parte central de la médula espinal se observan los somas y las dendritas neuronales, así como interneuronas enteras (soma y proyecciones) que no abandonan cada segmento (sustancia gris), mientras que rodeándola se localizan los axones que se dirigen hacia el encéfalo o proceden de él: éstos salen fuera de la médula espinal mediante la raíz ventral, entran a través del ganglio de la raíz dorsal, o comunican diferentes segmentos medulares (fig. 3-6). En la sustancia gris se distinguen tres zonas: el asta (cuerno) dorsal, la zona intermedia y el asta (cuerno) ventral, mientras que en la sustancia blanca se distinguen diferentes columnas de fibras nerviosas: la columna blanca dorsal, la columna blanca lateral y la columna blanca ventral (v. Material web. Contenido complementario. Estructura laminar).

Sustancia gris

Existen diferentes tipos neuronales en la sustancia gris de la médula espinal. Por una parte, las neuronas de proyección, aquellas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal pero proyecta sobre otras divisiones del sistema nervioso. Dentro de las neuronas de proyección, están las neuronas de proyección motora, cuyo soma se localiza en el asta ventral, en la zona intermedia o en el asta lateral de la médula espinal y proyecta hacia la musculatura esquelética, la musculatura lisa, la musculatura cardíaca y a determinadas glándulas. Otro tipo de neurona de proyección lo constituyen las neuronas de proyección sensorial, que llevan información somática o visceral de la periferia y envían sus axones hacia el encéfalo. Estas neuronas son neuronas sensoriales secundarias, ya que las neuronas primarias son aquellas cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal. En segundo lugar, otro tipo neuronal funcional básico es el de las interneuronas. Se trata de neuronas locales cuyos axones no salen de la médula espinal, y en algunos casos ni del propio segmento medular.

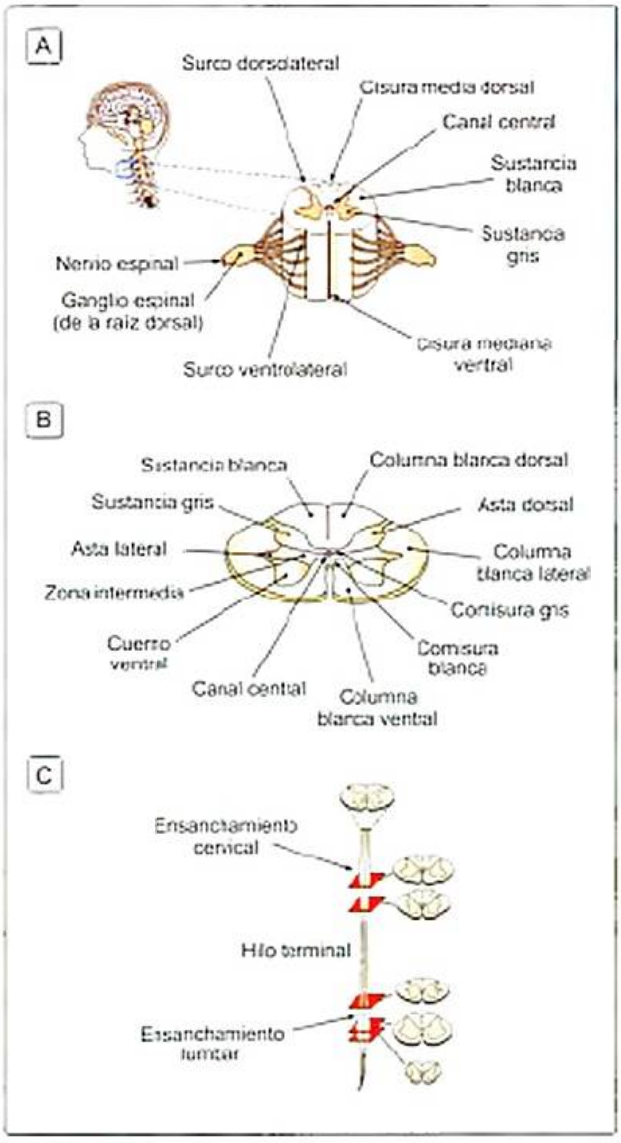


Figura 3-7. Médula espinal. **A)** Sección de la médula espinal en la que se observa la organización interna de la médula espinal, que -al igual que el encéfalo- está compuesta tanto de sustancia gris como de sustancia blanca. En la superficie de la médula hay una serie de surcos. Pueden distinguirse varios surcos tanto en la cara ventral como en la cara dorsal de la médula. **B)** En esta sección transversal de la médula espinal se observa que la sustancia gris se encuentra dispuesta de forma simétrica en la parte central de cada lado de la médula espinal. Ambas zonas no se encuentran separadas sino unidas por la comisura gris, la cual es atravesada por el canal central. Desde una localización dorsal hasta una ventral, se distinguen tres zonas diferenciadas: el asta (cuerno) dorsal o posterior, la zona intermedia y el asta (cuerno) ventral o anterior. **C)** Ensanchamientos cervical y lumbar de la médula espinal.

Dentro de este tipo de neuronas locales están las interneuronas segmentales, que son las interneuronas con las prolongaciones más cortas, ya que comunican zonas de la sustancia gris del mismo segmento y del mismo lado con respecto a la línea media. Otras interneuronas son las comisurales, que también se localizan en el mismo segmento medular pero pasan al otro lado de la médula espinal a través de la sustancia gris comisural. Un tercer tipo de interneuronas es el de las propioespinales, cuyas prolongaciones se extienden a diferentes segmentos medulares.

> El soma de las neuronas motoras somáticas se localiza en el asta ventral de la médula espinal, mientras que el de las neuronas motoras viscerales se ubica en la parte lateral de la zona intermedia en los últimos segmentos lumbares y en los segmentos sacros (fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático), y en el asta lateral de los segmentos torácicos y de los primeros lumbares (fibras preganglionares del sistema nervioso simpático).

Sustancia blanca

A cada lado de la línea media se distribuyen los tractos que conforman la sustancia blanca de la médula espinal. Estos grupos de fibras se organizan formando tres columnas a cada lado de la línea media: las columnas blancas dorsal, lateral y ventral. En general, estos tractos se encuentran conformados por los axones descendentes de diferentes estructuras encefálicas y por las prolongaciones centrales de las neuronas sensoriales primarias (soma localizado en el ganglio de la raíz dorsal) y secundarias (soma localizado en la médula espinal). Las interneuronas propioespinales forman tractos ascendentes y descendentes que comunican diferentes segmentos medulares (tractos propioespinales). El encéfalo, por su parte, envía proyecciones descendentes a la médula espinal, tanto motoras como de modulación sensorial, mientras que la propia médula y las neuronas sensoriales primarias constituyen las proyecciones ascendentes que llegan hasta diferentes niveles del encéfalo. La columna blanca dorsal está compuesta por los axones de las neuronas primarias sensoriales, es decir, aquellas neuronas que ascienden a nivel medular sin hacer sinapsis en el transcurso de su trayecto. Aquí se distinguen dos fascículos: el fascículo de Burdach (también denominado fascículo de Bekhterew o cuneiforme) y el fascículo de Goll (también denominado fascículo delgado o grácil). El fascículo de Burdach está constituido por el haz de fibras localizado en la parte externa del cordón posterior de la médula espinal (lateralmente al de Goll) que transmite la información sensorial de los segmentos torácicos y cervicales hasta la oliva bulbar. El fascículo de Goll está constituido por un haz de fibras sensoriales que entran por los segmentos sacros, lumbares y torácicos inferiores y se extienden por la parte más interna de los cordones posteriores de la médula espinal (por dentro del fascículo de Burdach) (fig. 3-8A).

En las columnas blancas lateral y ventral (sistema anterolateral) se distingue una serie de vías ascendentes y descendentes (v. Material web. Contenido complementario. Sistema anterolateral). Las ascendentes surgen de la médula espinal y están formadas por las proyecciones de diferentes neuronas sensoriales que transmiten información visceral y somática. En general, se trata de fibras que se decusan, es decir, que transmiten la información de la parte contralateral del cuerpo. Las neuronas viscerales de la zona intermedia proyectan hacia el hipotálamo, mientras que las somáticas del asta dorsal y de la zona interme-

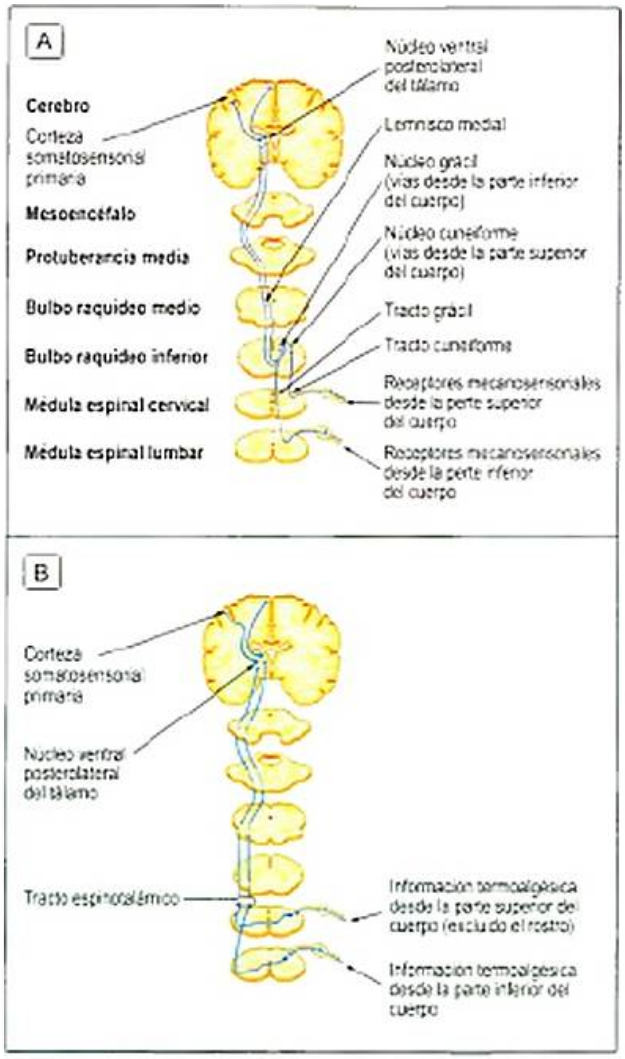


Figura 3-8. Comparación del sistema lemniscal y del sistema anterolateral. **A)** Representación del trayecto del sistema de la columna blanca dorsal/lemnisco medial. La información sensorial proviene directamente de la neurona cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal, sin hacer sinapsis en la médula espinal. Esta neurona hace sinapsis en el bulbo en uno de los núcleos de la columna dorsal, donde la información se contralateralizará para alcanzar a través del lemnisco medial el núcleo ventral posterolateral del tálamo. **B)** Representación del sistema anterolateral (la rama espinotalámica). Las neuronas sensoriales cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal hacen sinapsis en la sustancia gris de la médula espinal, directamente sobre las neuronas de proyección o sobre interneuronas. Las neuronas de proyección se decusarán y ascenderán por el sistema anterolateral hasta alcanzar diferentes regiones de la formación reticular, el colículo superior y el núcleo ventral posterolateral del tálamo. En la figura únicamente se representan aquellas que se dirigen al tálamo; no obstante, el esquema anatómico es similar para las vías que se dirigen a la formación reticular y al colículo superior.

dia lo hacen a diferentes regiones del tronco del encéfalo, hacia el tálamo (núcleos intralaminares y núcleo ventral posterolateral) y al cerebelo (fig. 3-8 B). Además de las proyecciones ascendentes, por las columnas blancas lateral y ventral transcurren proyecciones descendentes que se originan en diferentes puntos del encéfalo. Un porcentaje de estos axones que se originan en el encéfalo proyecta sobre interneuronas del asta posterior, modulando la transmisión de la información sensorial que asciende hacia el propio encéfalo. Otras de las proyecciones descendentes se originan en diferentes regiones del tronco y de la médula espinal, y actúan sobre las neuronas motoras del SNA. Las vías motoras viscerales, fundamentalmente, descienden a través de la columna blanca lateral y terminan en las neuronas motoras de la lámina VII y en los núcleos motores simpáticos y parasimpáticos. Por otro lado, en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo se originan los tractos que conducen las órdenes motoras hasta las motoneuronas localizadas en el asta anterior de la médula espinal (fig. 3-9).

> La médula espinal interviene en el procesamiento de la información sensoriomotora en interacción con el encéfalo y con el sistema nervioso parasimpático. Las órdenes eferentes procedentes del encéfalo que regulan la actividad motora voluntaria y autónoma son ejecutadas por neuronas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal. Del mismo modo, las señales sensoriales periféricas somáticas y viscerales llegan al encéfalo a través de la médula espinal. Localmente, también se pueden poner en marcha circuitos sinápticos funcionales que permitan una respuesta rápida, trabajando con bastante autonomía en relación con las órdenes descendentes del encéfalo.

TRONCO DEL ENCÉFALO

El tronco es el componente más caudal del encéfalo. Sus principales divisiones son el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (fig. 3-10). El tronco del encéfalo se extiende desde el diencéfalo hasta la médula espinal, quedando en una posición anterior con respecto al cerebelo. La mayor parte de la información sensorial y motora que transcurre entre la periferia y los hemisferios cerebrales pasa a través del tronco del encéfalo; por lo tanto, es lógico pensar que este componente desempeñará un papel fundamental en la integración de la información tanto sensorial como motora.

En general, es posible destacar que el tronco constituye una interfaz de comunicación entre la médula espinal y el resto del encéfalo, además de ser la vía por la que los hemisferios cerebrales pueden comunicarse con el cerebelo. El encéfalo recibe información somática y visceral a través de los nervios craneales e información somática de los brazos, las piernas y el tronco mediante las vías provenientes de la médula espinal que ascienden a través del tronco. Las fibras descendentes que llegan a la médula espinal a través del tronco portan las órdenes motoras somáticas y viscerales hacia las neuronas que inervarán la musculatura esquelética, lisa y cardíaca y determinadas glándulas. Además, en el tronco también se originan los eferentes somáticos y viscerales de los nervios craneales. El tronco del encéfalo, al igual que ocurre con la médula espinal, puede utilizar la información para organizar diferentes circuitos locales que regularán actos motores reflejos. También se ha podido comprobar que en el tronco del encéfalo se organizan una serie de proyecciones difusas que influyen sobre la excitabilidad de gran parte de las neuronas del SNC.

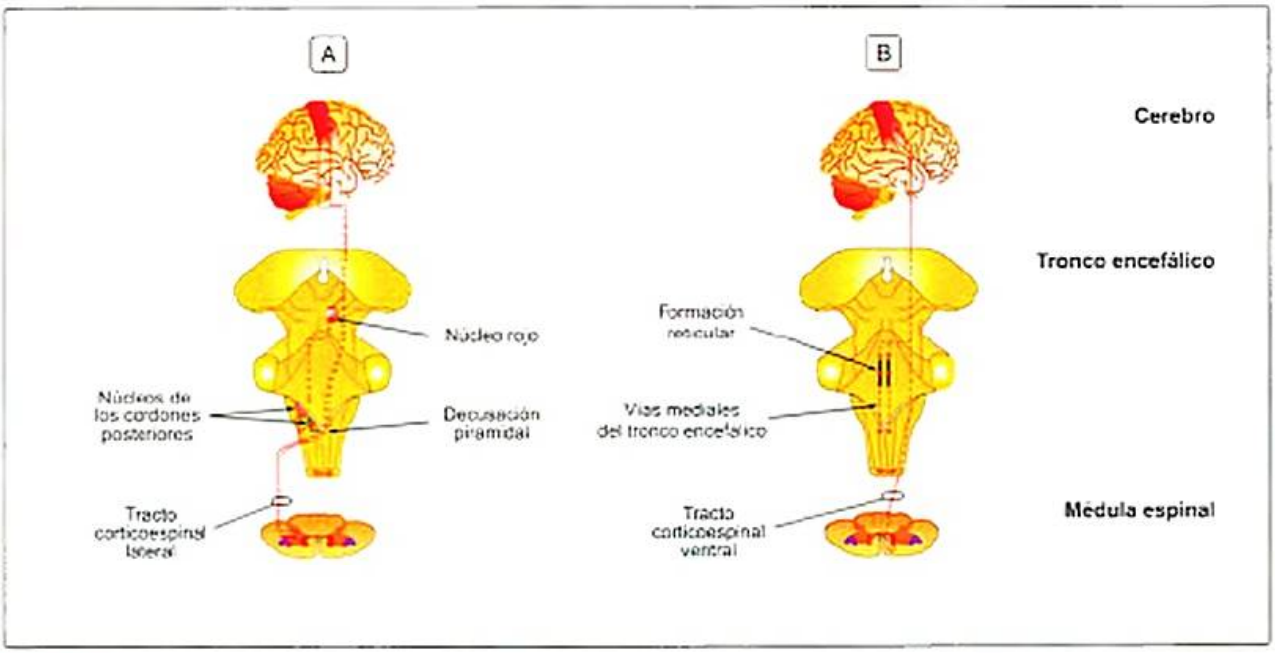


Figura 3-9. Comparación de los tractos corticoespinal lateral y corticoespinal ventral. **A)** Representación del tracto corticoespinal lateral. Por la columna blanca lateral descienden las fibras motoras somáticas siguientes: el tracto corticoespinal lateral (se origina en la corteza y es contralateral), el tracto rubroespinal (se origina en el núcleo rojo y es contralateral) y el tracto reticuloespinal lateral, también denominado bulbar o lateroventral (se origina en el núcleo reticular gigantocelular del bulbo y es bilateral). **B)** Representación del tracto corticoespinal ventral. Las fibras motoras somáticas que descienden por la columna blanca ventral son: el tracto corticoespinal ventral (que se origina en la corteza y es ipsilateral), el tracto tectoespinal (que se origina en el colículo superior y es contralateral), el tracto reticuloespinal medial o pontino (que se origina en los núcleos reticulares oral y caudal de la protuberancia y es ipsilateral), el tracto vestibuloespinal lateral (que se origina en el núcleo vestibular lateral del bulbo y es ipsilateral), el tracto vestibuloespinal medial o fascículo longitudinal medial (que se origina en el núcleo vestibular medial del bulbo y es bilateral), el tracto intersticioespinal o fascículo longitudinal medial (que se origina a nivel mesencefálico en el núcleo intersticial de Cajal y es ipsilateral).

El tronco del encéfalo constituye una vía de comunicación entre la médula espinal y el resto del encéfalo, además de ser la vía por la que los hemisferios cerebrales pueden comunicarse con el cerebelo.

El tronco del encéfalo presenta una organización anatomofuncional muy similar a la de la médula espinal. De todas formas, estructuralmente puede observarse que el tronco encefálico queda organizado alrededor del sistema ventricular: el canal central, el cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio (v. Material web. Contenido complementario. Tronco del encéfalo). Si se efectúa un corte transversal a la altura de cualquiera de las regiones que quedan en una posición rostral al óbex, podrán identificarse tres áreas generales: *a)* un área que queda posterior al espacio ventricular: la única parte donde esta porción contiene tejido neuronal de forma sustancial es en el mesencéfalo; esta región se denomina techo (*tectum*), y en el mesencéfalo se corresponde con los colículos superiores e inferiores; *b)* una zona que queda anterior al espacio ventricular: se denomina tegmento (*tegmentum*) y contiene algunas de las vías descendentes, las vías ascendentes de la médula espinal al encéfalo, los tractos y los núcleos de los nervios craneales y la formación reticular, y *c)* en la superficie anterior del tronco quedan expuestas algunas estructuras; esta zona se denomina base y contiene vías descendentes que van de la corteza a la médula espinal, a algunos de los núcleos de los nervios craneales o a los núcleos pontinos (los cuales, por su parte proyectan hacia el cerebelo). Esta región ventral también contiene los haces de fibras de los pedúnculos cerebrales, la protuberancia basal y las pirámides bulbares. En el nivel del bulbo caudal, las tres subdivisiones (techo, tegmento y base) quedan dispuestas alrededor del canal central. Un análisis de la estructura interna de los tres componentes del tronco permite observar que la sustancia gris queda acotada formando diferentes núcleos que se encuentran diseminados a diferentes niveles en el tronco. Entre los núcleos y alrededor de ellos se disponen las fibras de sustancia blanca que comunican los niveles inferiores de organización (SNP y médula espinal) con el resto del encéfalo.

El encéfalo recibe información somática y visceral a través de los nervios craneales, e información somática de los brazos, las piernas y el tronco mediante las vías provenientes de la médula espinal que ascienden a través del tronco del encéfalo. Las fibras descendentes que llegan a la médula espinal a través del tronco del encéfalo portan las órdenes motoras somáticas y viscerales hacia las neuronas que inervarán la musculatura esquelética, lisa, cardíaca y determinadas glándulas.

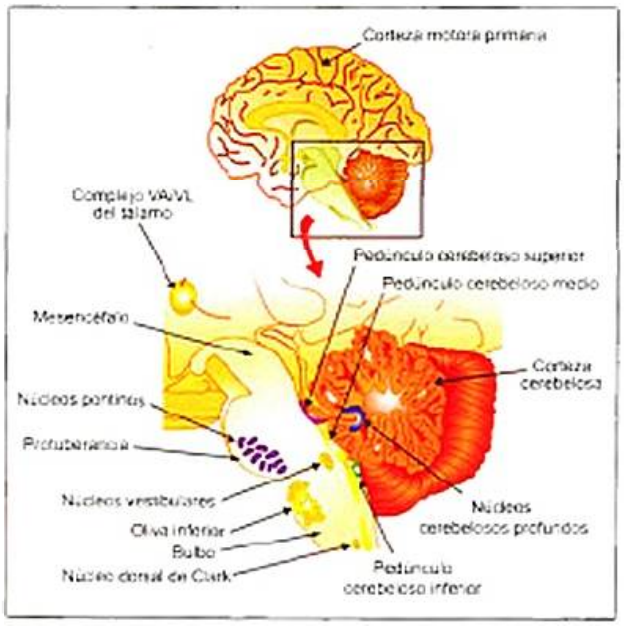


Figura 3-10. Representación del tronco del encéfalo en relación con el cerebelo. El bulbo raquídeo constituye la porción más caudal del tronco del encéfalo, comienza en las pirámides bulbares (que normalmente se localizan a nivel del agujero occipital) y termina en el surco bulbopontino (o borde caudal de la porción basilar pontina), donde se ensancha su estructura rostralmente. En una visión posterior del tronco, el bulbo queda limitado de la protuberancia a través del borde caudal de los pedúnculos cerebelosos medio e inferior. La protuberancia (también denominada puente) se extiende desde el surco bulbopontino hasta el surco superior. La protuberancia se localiza por delante del cuarto ventrículo y del cerebelo. Este último queda unido a la protuberancia mediante los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior. El mesencéfalo se extiende desde el surco superior hasta el tálamo. A cada lado de la línea media, en la superficie ventral del tronco del encéfalo se observan los pedúnculos cerebrales. En la superficie dorsal se localizan los colículos superiores e inferiores. VA: núcleo ventral anterior; VL: núcleo ventral lateral.

Cada división del tronco del encéfalo tiene sus propios núcleos. No obstante, se ha podido comprobar que hay dos componentes que son comunes a las divisiones del tronco del encéfalo: *a)* la formación reticular troncoencefálica, en cuyas zonas más superiores se origina un sistema que proyecta a través de relevos sinápticos (principalmente, los núcleos intralaminares del tálamo) a la corteza, donde produce cambios en la excitabilidad neuronal, y *b)* los núcleos de los nervios craneales.

> En el tronco del encéfalo se originan los eferentes somáticos y viscerales de los nervios craneales. Asimismo, en el tronco del encéfalo se puede utilizar la información para organizar diferentes circuitos locales que regularán actos motores reflejos y se organizan una serie de proyecciones difusas que influyen sobre la excitabilidad de gran parte de las neuronas del sistema nervioso central.

DIENCÉFALO

El diencéfalo es un conjunto heterogéneo de células que ocupan la parte central en el encéfalo anterior. Está constituido por una gran masa nuclear central denominada tálamo, con el epitálamo (conformado por la estría medular, la glándula pineal y la habénula) ubicado en una posición posterior; por el subtálamo, caudal y ventral, y por el hipotálamo, anterior y ventral (fig. 3-11). El diencéfalo se encuentra ubicado por debajo de los ventrículos laterales y alrededor del tercer ventrículo.

Tálamo

Ocupando prácticamente toda la extensión anteroposterior del diencéfalo se encuentra el tálamo, que es la división del diencéfalo que se localiza en una posición más dorsal. El tálamo está constituido por dos grandes masas de núcleos con una forma que recuerda una pelota de *rugby*, que se sitúan por

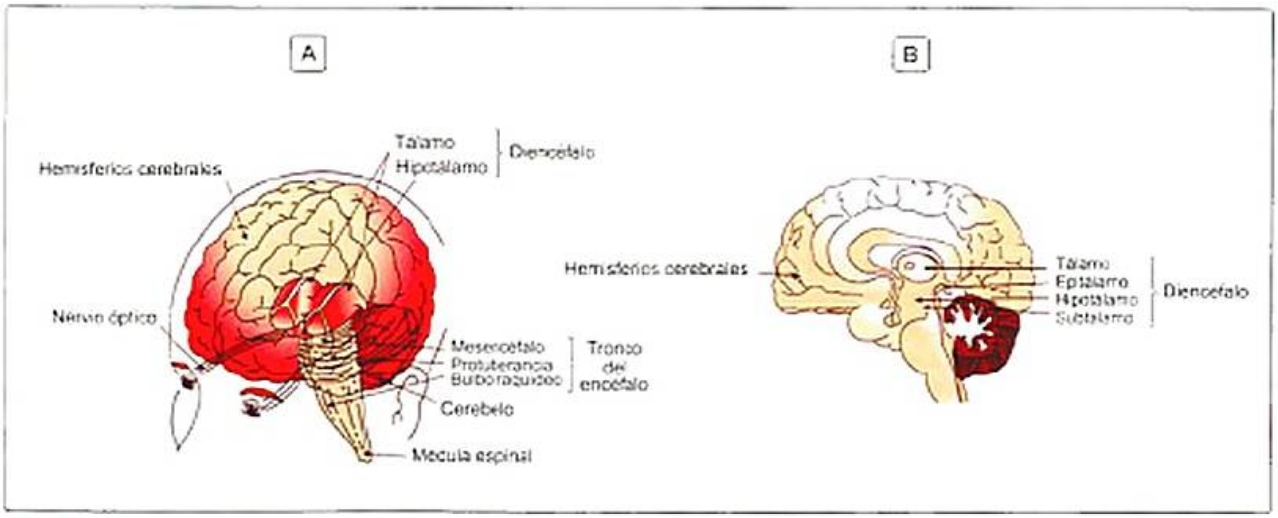


Figura 3-11. Diencéfalo. **A)** Posición del diencéfalo en los hemisferios cerebrales. **B)** Visión sagital medial de los diferentes componentes del diencéfalo.

fuera del tercer ventrículo, por delante de los tubérculos cuadrigéminos y medialmente al núcleo caudado (v. Material web. Contenido complementario. Núcleos del tálamo). Está constituido fundamentalmente por sustancia gris, aunque pueden encontrarse diferentes formaciones de sustancia blanca (fig. 3-12).

El tálamo es un centro crítico para el procesamiento de la información sensorial. Coordina y regula la información sensorial que de la médula espinal, del tronco y del propio diencéfalo llegará hasta la corteza cerebral. Del mismo modo, es crítico para la transmisión de la información desde el hipotálamo, desde el cerebelo y desde diferentes estructuras subcorticales a la corteza.

Con excepción del sistema olfatorio, toda la información sensorial restante, antes de llegar a la corteza, pasa por el tálamo, concretamente, por los núcleos de relevo de la información sensorial: núcleo geniculado lateral (visión), núcleo geniculado medial (audición), núcleo ventral posteromedial (gusto e información somatosensorial) y núcleo ventral posterolateral (información somatosensorial). No obstante, se ha de tener presente que el tálamo no es simplemente una estación de relevo de la información sensorial. La información que llega al tálamo lo hace de una forma extremadamente organizada. Asimismo, dentro de esta estructura se verifican conexiones intratalámicas que probablemente filtran y modulan la información que será enviada a la corteza. Por otro lado, desde la corteza y desde otras regiones cerebrales se envían extensas fibras descendentes hacia cada uno de los núcleos de relevo de la información sensorial del tálamo, probablemente modulando y modificando el procesamiento que tiene lugar en el propio tálamo.

> A pesar de que el tálamo es la principal estructura de procesamiento subcortical de la información sensorial, en diferentes núcleos del tronco del encéfalo la información es procesada antes de alcanzar la corteza. Por ejemplo, en el caso de la audición, la información procedente del nervio auditivo llega a diferentes núcleos del bulbo raquídeo (núcleos cocleares, complejo olivar superior, cuerpo trapezoide, etc.) y de ahí es enviada a través del lemnisco lateral al colículo inferior del mesencéfalo, para alcanzar, finalmente, el núcleo geniculado medial del tálamo.

> El tálamo no es una simple estación de relevo de la información sensorial, dado que participa activamente en su procesamiento. Se trata de una estructura crítica para mantener la actividad cortical, que tiene conexiones recíprocas con la corteza cerebral.

Además de los núcleos talámicos de relevo de la información sensorial, en esta estructura también se encuentran los núcleos de asociación, que proyectan sobre la corteza cerebral de asociación. Dentro de este grupo de núcleos están, por ejemplo, el núcleo mediodorsal o dorsomedial, que proyecta a la corteza prefrontal de asociación; los núcleos pulvinar y lateral posterior, que proyectan a las regiones de asociación parietooccipitotemporal, etc. Por otro lado, se encuentran los núcleos de proyección motora que, como su nombre indica, envían sus proyecciones a la corteza motora. Dentro de este grupo destacan el núcleo ventral lateral (oral y caudal), que recibe información fundamentalmente del cerebelo, y el

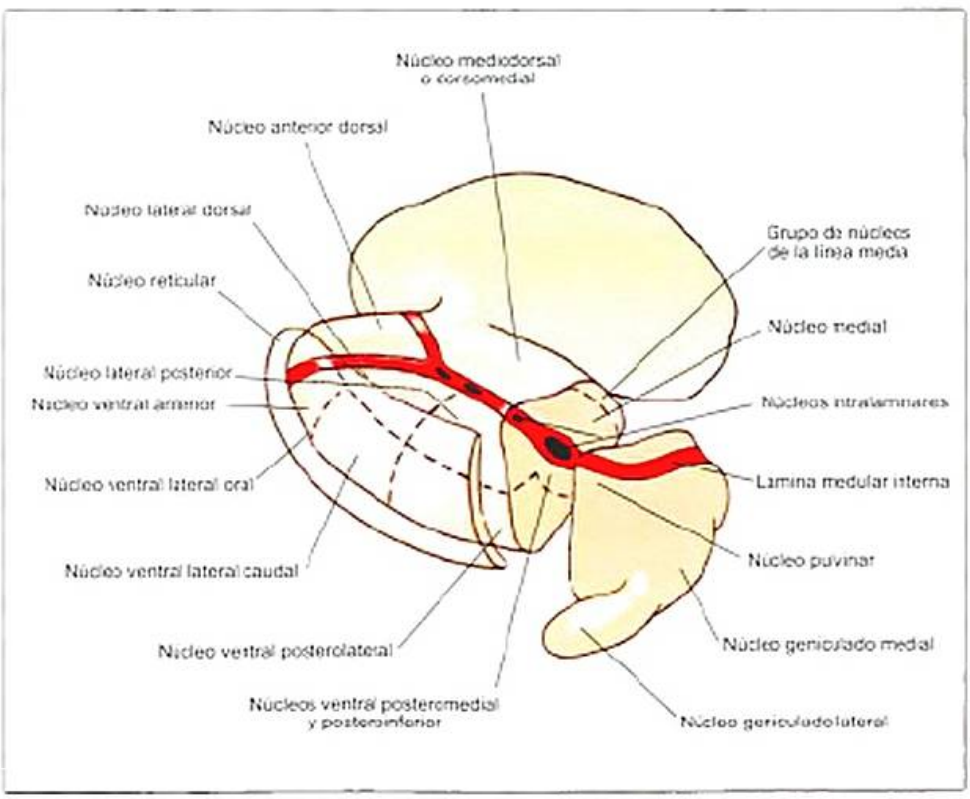


Figura 3-12. Tálamo. Se observa una visión dorsal de ambos tálamos con las subdivisiones nucleares. El tálamo constituye aproximadamente el 80% del diencéfalo. Esta masa de núcleos se extiende hacia abajo hasta el surco hipotalámico; hacia adelante, hasta el agujero interventricular; hacia atrás, hasta el mesencéfalo, y hacia arriba, hasta la fisura cerebral transversa y el suelo del ventrículo lateral. El tálamo se encuentra compuesto por diferentes núcleos que pueden distinguirse por su localización topográfica dentro del propio tálamo y por sus patrones de conexión. En el interior del tálamo, los núcleos se organizan alrededor de la lámina medular interna, una delgada capa de fibras mielinizadas que atraviesa el tálamo en dirección anteroposterior. En general se distinguen siete grandes grupos nucleares: anterior, medial, lateral, ventral, reticular, intralaminar y núcleos de la línea media.

núcleo ventral anterior, que recibe información de los ganglios basales. Por último, en el tálamo también se encuentran núcleos de proyección difusa. Estos núcleos distribuyen las señales que reciben de regiones diversas del sistema nervioso sobre vastas regiones de la corteza, de manera que el tálamo actúa como un centro que regula la información que alcanza a la corteza.

Hipotálamo

El hipotálamo es una estructura que se localiza en la parte basal del encéfalo anterior, demarcada caudalmente por el tegmento mesencefálico y, rostralmente, por el quiasma óptico. Los límites del hipotálamo están determinados por unos puntos de referencia claramente visibles en la superficie ventral. El punto más rostral es el quiasma óptico. Caudalmente a éste se halla el tallo infundibular, que es una invaginación emergente de una turgencia ovalada prominente, el *tuber cinereum*, localizada en el suelo del tercer ventrículo. El tallo infundibular suministra las conexiones neurales y vasculares que utiliza el hipotálamo para comunicarse con la glándula pituitaria o hipófisis. El tercer punto de referencia es el que queda más caudal; se trata del constituido por los cuerpos mamilares. De esta forma, se denomina hipotálamo a todas las estructuras que se disponen en una posición dorsal a estos tres puntos de referencia: el quiasma óptico, el tallo infundibular y los cuerpos mamilares (fig. 3-13).

El hipotálamo está formado por distintas agrupaciones neuronales ampliamente interrelacionadas. No obstante, cada uno de estos núcleos posee un patrón complejo de conexiones con diferentes zonas del encéfalo. El hipotálamo tiene una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, para las cuales debe estar bien comunicado con diferentes sistemas centrales y periféricos. Por ello, este conjunto de núcleos ha de establecer conexiones con diferentes zonas de la corteza y del encéfalo anterior, del tronco del encéfalo y de la médula espinal, de la retina y del sistema endocrino. Muchas de las fibras que llegan al hipotálamo (aferencias) provienen del haz prosencefálico medial, del haz longitudinal dorsal, de la vía retinohipotalámica y del fórnix. Además, la amígdala le envía proyecciones a través de la estría terminal y de la vía amigdalofugal ventral. Además de las aferencias hipotalámicas a través del haz prosencefálico medial, el hipotálamo también envía sus proyecciones sobre el tálamo, la hipófisis, el tronco del encéfalo y la médula espinal mediante el haz mamilotalámico, el haz mamilotegmental y el haz longitudinal dorsal.

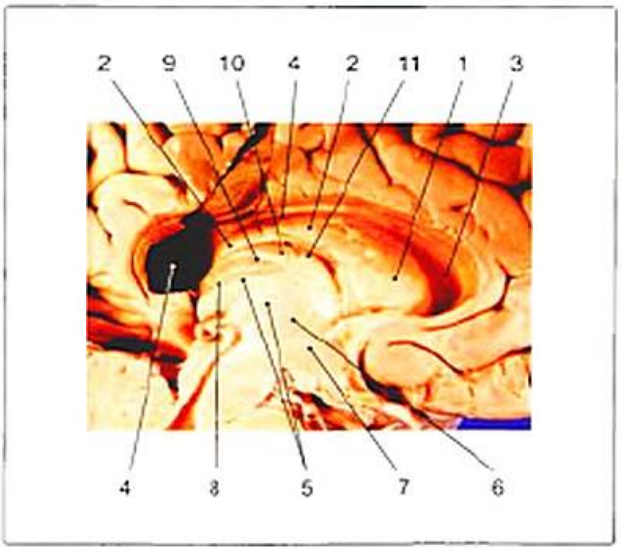


Figura 3-13. Sección sagital medial de la parte basal del encéfalo anterior. 1: cabeza del núcleo caudado; 2: cuerpo del núcleo caudado; 3 y 4: ventrículo lateral; 5: tálamo; 6: adherencia intertalámica; 7: hipotálamo; 8: núcleo pulvinar del tálamo; 9: tenia coroidal; 10: lámina affixa; 11: estría terminal.

El hipotálamo integra la información sensorial con la información de naturaleza no sensorial (v. Material web. Contenido complementario. Hipotálamo). Está constituido por un conjunto de núcleos que tienen un carácter regulador de diferentes procesos fisiológicos del organismo, así como de diferentes mecanismos de puesta en marcha de conductas específicas, sobre todo aquellas que van encaminadas a permitir la supervivencia del propio individuo o a facilitar la perpetuación de la especie (v. cap. 22). La integración de esa información sensorial es un punto clave de la caracterización funcional del hipotálamo, debido a que tiene una gran influencia sobre las eferencias reguladoras del hipotálamo. Además, en repetidas ocasiones, el hipotálamo ha de convertir la información sináptica en señales humorales, hecho que le permite influir sobre sistemas ampliamente diferenciados y localizados a distancias relativamente lejanas. El hipotálamo, por medio de sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina. Además, varios núcleos hipotalámicos con proyecciones descendentes al tronco del encéfalo y la médula espinal regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas autónomo (tanto la subdivisión simpática como la parasimpática) y motor somático. No obstante, el hipotálamo no sólo es una zona cerebral encargada del control eferente del sistema somático, motor y endocrino, sino también parece ser un centro coordinador, capaz de integrar la información emocional y sensorial, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada para la situación en que se encuentra el individuo (se profundizará en este aspecto en el cap. 25).

Por otro lado, parece que el hipotálamo puede utilizar la información sensorial para regular conductas implicadas en la reproducción, la alimentación, la defensa y la coordinación de los ritmos circadianos, en la organización temporal de la secreción hormonal y en la facilitación o inhibición de determinadas conductas en función del momento del día (v. cap. 23). Este conjunto de núcleos también recibe información visceral a través de las proyecciones ascendentes que llegan a un núcleo del tronco del encéfalo, el núcleo del tracto solitario.

¡ El hipotálamo recibe e integra la información que le llega desde diferentes regiones, proporcionándole la capacidad de regular al sistema neuroendocrino y al sistema nervioso autónomo. Asimismo, procesa información sensorial que le permite actuar como centro coordinador de diferentes aspectos funcionales vinculados con la homeostasis, la defensa y los ritmos cerebrales.

ESTRUCTURAS SUBCORTICALES

Los hemisferios cerebrales quedan conformados por una envoltura de sustancia gris denominada corteza cerebral. Por debajo de ésta se halla la sustancia blanca, e inmersas en la sustancia blanca se encuentran diferentes estructuras subcorticales organizadas en torno a los ventrículos laterales y circundando el diencéfalo. Dentro de estas estructuras destacan la amígdala, los núcleos septales, los núcleos basales del encéfalo anterior y el cuerpo estriado, entre otras.

Amígdala

La amígdala, un grupo de núcleos con forma de almendra en el corazón del telencéfalo, se ha relacionado con una amplia gama de funciones cognitivas, entre ellas, la emoción, los procesos de aprendizaje y memoria, la atención y los mecanismos perceptivos (fig. 3-14). Concretamente, se constituye a partir de un conjunto heterogéneo de 13 núcleos con regiones corticales asociadas, localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal, por debajo del *uncus* (gancho del hipocampo), por delante del hipocampo y del asta inferior del ventrículo lateral. La amígdala se fusiona con la corteza periamigdaloide, la cual forma parte de la superficie del *uncus*. La amígdala también linda con el putamen y con la cola del caudado. Los diferentes núcleos amigdalinos y áreas corticales asociadas difieren citoarquitectónica y quimioarquitectónicamente y en los patrones de conectividad. Cada núcleo y cada subdivisión nuclear se encuentran específicamente interconectados con otros núcleos de la amígdala y/o con otras áreas cerebrales. En el capítulo 25 se abordarán con más detalle las funciones de esta estructura subcortical.

> En términos generales, puede señalarse que la amígdala está implicada en las reacciones emocionales de especies animales muy variadas y en los efectos de las emociones sobre diferentes procesos cognitivos, como la atención, la memoria o la cognición social. Asimismo, esta estructura resulta crítica en la modulación de los efectos del estrés sobre las capacidades cognitivas y en el desarrollo de ciertas alteraciones del estado del ánimo.

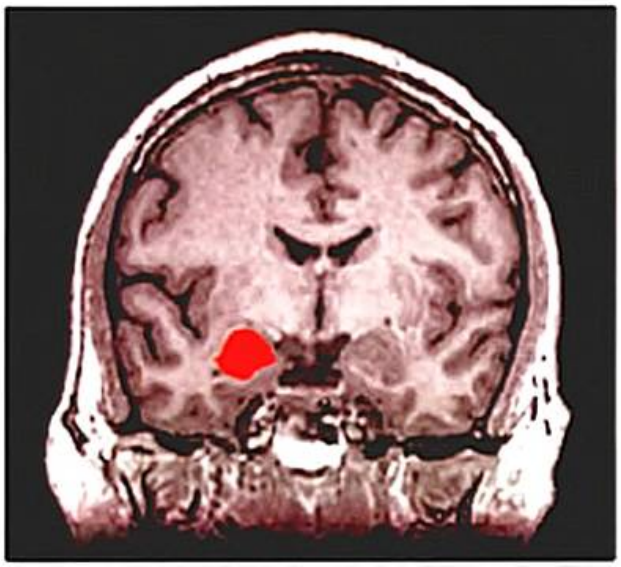


Figura 3-14. Amígdala. Imagen de resonancia magnética (visión coronal) que muestra la ubicación de la amígdala en uno de los hemisferios. La amígdala es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan todas las informaciones sensitivas con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo. La amígdala posee dos vías importantes de proyecciones. Una vía es la estría terminal, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo *accumbens* y los núcleos septales. Este conjunto de axones se origina fundamentalmente en las células del grupo corticomedial. Por otro, la vía amigdalofugal ventral, considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo y a los núcleos septales, al estriado ventral, a la circunvolución cingular rostral y a la corteza orbitofrontal. Estos axones se originan tanto en el grupo celular basolateral como en el núcleo central. La amígdala establece conexiones bidireccionales con la corteza orbital y otras áreas prefrontales y con la corteza temporal. A través de la estría terminal y de la vía amigdalofugal ventral está comunicada con el área septal y el hipotálamo, los que establecen conexiones bidireccionales con diferentes núcleos del tronco y con la médula espinal. La amígdala, a través de la vía amigdalofugal ventral envía proyecciones al núcleo dorsomedial del tálamo, y éste, por su parte, a la corteza cerebral.

Núcleos septales y núcleos basales del encéfalo anterior

Los núcleos septales se localizan en posición anterior al hipocampo, formando la pared medial del ventrículo lateral.

Entre los núcleos basales del encéfalo anterior es necesario destacar al núcleo basal de Meynert, por su relación con los procesos de aprendizaje y memoria y por su implicación en la enfermedad de Alzheimer. El núcleo basal de Meynert es la principal fuente colinérgica de proyección a la corteza cerebral y a la amígdala.

Cuerpo estriado y sistema de los ganglios basales

El cuerpo estriado está conformado principalmente por el putamen, el núcleo caudado (ambos comprenden el neoestriado) y el globo pálido (paleoestriado). Algunos autores se refieren al cuerpo estriado como estriado dorsal, mientras que a la extensión ventral de éste la denominan estriado ventral. Anatómicamente, el estriado se ha vinculado al sistema de ganglios basales. El término ganglios basales ha ido evolucionando en la bibliografía. Hoy en día se utiliza para referirse a distintos componentes que establecen conexiones entre sí y entre la corteza cerebral (corteza de asociación prefrontal y corteza motora, sobre todo el área motora suplementaria) a través del tálamo, para posibilitar el control de los movimientos. No forman parte de los sistemas motores descendentes, y algunos autores han sugerido que su papel podría circunscribirse a la planificación y al inicio de los movimientos generados internamente (sin estimulación externa), además de otras funciones cognitivas, emocionales y motivacionales.

Los componentes de los ganglios basales más comúnmente aceptados por la mayoría de los autores son los siguientes: putamen, núcleo caudado, núcleo *accumbens*, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. De forma genérica, es posible decir que se establecen bucles de retroalimentación entre los diversos componentes de los ganglios basales con la corteza (Fig. 3-15). Cada bucle comienza con proyecciones de un área de la corteza cerebral a los ganglios basales, para volver finalmente a la corteza a través del tálamo. En función del origen y el destino de cada bucle, su función estará vinculada a aspectos motores, cognitivos, emocionales o motivacionales. Las interconexiones que se producen entre los componentes de los ganglios basales parecen determinar el patrón de actividad dentro de cada bucle. Entre los ganglios basales se hará especial hincapié en tres de sus componentes: el núcleo caudado, el putamen y el núcleo *accumbens*.

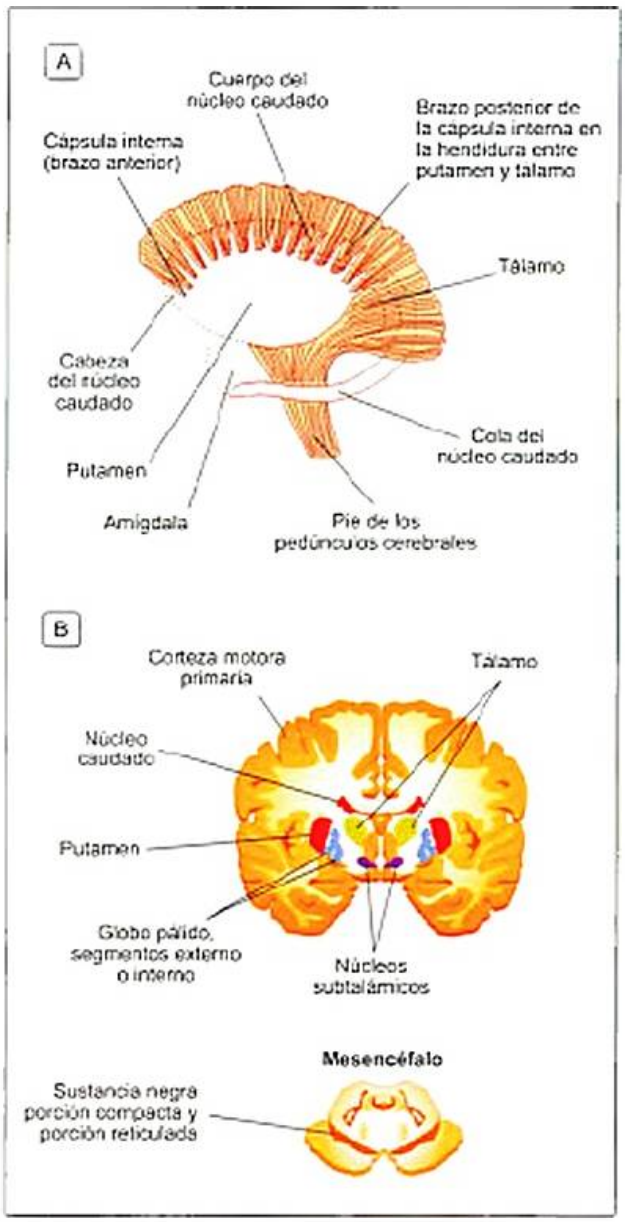


Figura 3-15. A) Disposición tridimensional del estriado en relación con el tálamo, la amígdala y el tronco del encéfalo. B) Corte coronal de los hemisferios cerebrales y corte transversal del tronco del encéfalo, en los que pueden localizarse los diferentes componentes de los ganglios basales.

Tanto anatómica como neuroquímicamente, el núcleo *accumbens* se puede dividir en dos regiones: la parte ventromedial (región *shell*) y la parte dorsolateral (región *core*). La región *shell* del núcleo *accumbens* recibe amplias entradas glutamatérgicas desde la amígdala centromedial y el hipocampo y dopaminérgicas del área tegmental ventral. Desde esta región se envían proyecciones con diferentes destinos, entre los que destacan la zona ventromedial del pálido ventral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo amigdaloide central, el área sublenticular, el área preóptica lateral, el hipotálamo lateral, el núcleo entopeduncular, el área tegmental ventral, la porción compacta (*pars compacta*) de la sustancia negra mediodorsal, la formación reticular mesopontina y la sustancia gris periacueductal. La región *core* del núcleo *accumbens* recibe conexiones glutamatérgicas de la corteza motora y dopaminérgicas de la sustancia negra y envía proyecciones eferentes a la zona dorsolateral del pálido ventral, al núcleo entopeduncular, a la parte lateral del área tegmental ventral y a la sustancia negra. La región *shell* resulta de crítica importancia para el procesamiento de la información reforzante (v. cap. 21). Esta división del núcleo *accumbens* presenta unas conexiones únicas que la distinguen del resto del estriado ventral. Por este motivo, en modelos animales resulta relativamente sencillo delimitarla; no obstante, en estudios con seres humanos no es posible su separación del resto del núcleo *accumbens* y del estriado ventral, dado que, por el momento, la resolución espacial de las técnicas de neuroimagen no es suficiente.

Resulta harto complicado establecer una delimitación precisa entre el estriado dorsal y el estriado ventral, dado que las características histoquímicas y citoarquitectónicas de estas regiones no proporcionan señales inequívocas de demarcación. No obstante, para paliar este inconveniente, una aproximación que se ha seguido ha sido la descripción de las conexiones diferenciales de estas regiones. De esta forma, las proyecciones aferentes al estriado pueden dividirse en tres conjuntos claramente diferenciados: una entrada dopaminérgica proveniente del mesencéfalo, una entrada glutamatérgica proveniente del tálamo y una entrada glutamatérgica proveniente de la corteza (existen otras proyecciones específicas al estriado ventral provenientes del hipocampo y de la amígdala, que se analizarán en el cap. 21). Con respecto a las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas, en términos generales puede señalarse que las neuronas de la sustancia negra (porción compacta) dorsal y del área tegmental ventral proyectan fundamentalmente sobre el estriado ventral, mientras que las neuronas de la sustancia negra (porción compacta) ventral proyectan fundamentalmente sobre el estriado dorsal. La región *shell* del núcleo *accumbens* recibe proyecciones más limitadas, sobre todo procedentes del área tegmental ventral medial. En cuanto a las proyecciones talámicas al estriado, los núcleos de la línea media, los intralaminares y el núcleo lateral superior envían proyecciones al estriado dorsal (cara medial del núcleo caudado), mientras que los núcleos de la línea media, los intralaminares, el núcleo dorsomedial y la subdivisión magnocelular del núcleo ventral anterior lo hacen al es-

triado ventral. Para entender la importancia de estas conexiones, es necesario tener presente que tanto los núcleos intralaminares mediales como los núcleos de la línea media talámicos también proyectan al hipocampo, a la amígdala y a la corteza prefrontal medial. En cuanto a las proyecciones corticales al estriado, como se ha señalado anteriormente, es posible encontrar una organización topográfica funcional, con respecto a la cual puede afirmarse, en forma resumida, que la corteza sensoriomotoras envía proyecciones al estriado dorsal; la corteza de asociación, a la región central del estriado, y las áreas límbicas, al estriado ventral. De forma más específica, la corteza prefrontal dorsolateral envía proyecciones al núcleo caudado (cabeza) y al putamen (parte rostral). La corteza prefrontal ventromedial y la corteza insular agranular proyectan a la cara medial del núcleo caudado. El área 10 de la corteza frontal también lo hace a la cara medial de este núcleo, pero en la región más rostral (solapándose con las conexiones procedentes de la corteza prefrontal ventromedial. La corteza orbitofrontal proyecta al caudado medial, ubicándose los terminales en una posición lateral en relación con los terminales procedentes de la corteza prefrontal ventromedial. Los terminales procedentes de la corteza cingulada anterior dorsal se extienden desde el polo rostral del estriado hasta la comisura anterior, proyectando a la región central del núcleo caudado y el putamen (terminando en una posición lateral en relación con los terminales procedentes de la corteza orbitofrontal). Con respecto a las proyecciones corticales al estriado ventral, diferentes subregiones reciben conexiones de la corteza prefrontal ventromedial. La corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior dorsal (v. Fig. 21-17). La corteza prefrontal ventromedial proyecta fundamentalmente al núcleo *accumbens* (incluyendo la región *shell*). La corteza insular agranular también lo hace a este núcleo del estriado ventral. Algunos autores sugieren que las regiones medial y ventral del área 10 podrían también proyectar al núcleo *accumbens*. La corteza orbitofrontal proyecta a las regiones dorsal y lateral del estriado ventral (correspondientes a la región ventral del caudado y del putamen). Autores como Haber y Knutson sugieren que la red de conexiones frontoestriadas constituye un sistema dual que comprende tanto campos terminales organizados topográficamente como subregiones que contienen vías convergentes derivadas de áreas corticales discretas.

Además de las proyecciones procedentes del mesencéfalo, del tálamo y de la corteza, el estriado ventral también recibe información del hipocampo y de la amígdala. El hipocampo proyecta principalmente a las regiones ventrales y mediales del estriado ventral, sobre todo a la región *shell* del núcleo *accumbens*. Estas conexiones se solapan con los terminales procedentes de la corteza prefrontal ventromedial y de la amígdala. La amígdala, por su parte, también proyecta al estriado ventral. El origen principal de estos terminales se halla en el núcleo basal y en la división magnocelular del núcleo basal accesorio de la amígdala. No obstante, el núcleo lateral también proyecta al estriado ventral, pero en menor medida. Las proyecciones más profusas del basal y el basal accesorio terminan dentro del núcleo *accumbens*. De todas formas, la región *shell* del núcleo *accumbens* presenta conexiones específicas procedentes de la región medial del núcleo central de la amígdala, de la corteza periamigdaloide y del núcleo medial de la amígdala.

En cuanto a las eferencias, el estriado dorsal proyecta al pálido y al mesencéfalo. El estriado ventral también proyecta al pálido (pálido ventral subcomisural, polo rostral del segmento externo, porción rostromedial del segmento interno) y al mesencéfalo (fundamentalmente, al área tegmental ventral y a la sustancia negra medial). La región más medial del estriado ventral proyecta al núcleo pedunculopontino, mientras que las regiones ventrales lo hacen al núcleo basal de Meynert. Por su parte la región *shell* del núcleo *accumbens* proyecta al hipotálamo lateral y al núcleo del lecho de la estría terminal.

CEREBELO

El cerebelo es la parte del encéfalo que, junto con el tronco, ocupa la fosa posterior del cráneo. Se encuentra situado detrás de la protuberancia y los tubérculos cuadrigéminos, dorsal al bulbo y ventral al encéfalo.

Su parte más anterior constituye el techo del cuarto ventrículo. Se encuentra unido al tronco a través de seis pedúnculos: dos superiores que lo conectan con los tubérculos cuadrigéminos, dos medios que lo conectan con la protuberancia, y dos inferiores que lo conectan con el bulbo. De este modo, los tractos cerebelosos (superior, medio e inferior) conectan el cerebelo con el resto del encéfalo y con la médula espinal (Fig. 3-16). A diferencia de lo que ocurre en la médula y el tronco, y al igual que ocurre en la corteza cerebral, la sustancia gris se localiza fundamentalmente en la superficie (corteza cerebelosa), mientras que sustancia blanca abunda en el interior. El cerebelo constituye aproximadamente el 10 % del volumen de todo el cerebro.

> Anatómicamente, las cisuras ayudan a demarcar los límites de los lóbulos: el floculonodular (constituido por una parte central o nódulo y por sus extensiones laterales o fléculos), el posterior y el anterior. Como sucede con los hemisferios cerebrales, en el cerebelo también se distinguen dos hemisferios cerebelosos. Los hemisferios se encuentran separados por un agrandamiento en forma de banda longitudinal medial; esta banda alargada se denomina vermis. El vermis constituye la zona medial de la superficie dorsal del cerebelo. La corteza del cerebelo está formada por tres capas celulares: una capa molecular (la más external, la capa de células de Purkinje y la capa de células granulares (la más interna). Debajo de las tres capas se encuentra la sustancia blanca y, embebidos en su interior, los núcleos profundos del cerebelo: núcleos interpuestos (emboliforme y globoso), el núcleo fastigio (del techo) y el núcleo dentado.

Funcionalmente el cerebelo se relaciona con la coordinación, el ajustamiento y la suavidad de los movimientos y con el mantenimiento del equilibrio, gracias a la información que recibe de las fibras vestibulares, de la corteza, de los propioceptores, de los receptores somatosensoriales, auditivos, viscerales y visuales (Fig. 3-17).

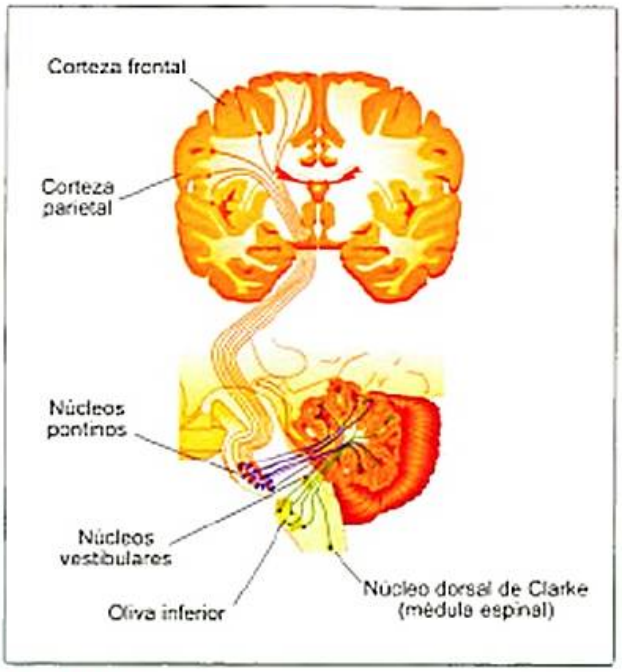


Figura 3-16. Principales aferencias del cerebelo. Es de destacar que éstas se distribuyen de una forma extremadamente ordenada. La zona medial e intermedia del cerebelo proviene sobre todo de la médula espinal. La zona lateral recibe información de los núcleos pontinos del tronco del encéfalo. El lóbulo floculonodular recibe conexiones de los núcleos vestibulares y del órgano vestibular. Todas estas conexiones llegan al cerebelo fundamentalmente a través de las fibras musgosas. Las tres zonas anatomofuncionales del cerebelo reciben información de la oliva inferior, mediante las fibras trepadoras. Con respecto a las aferencias del cerebelo (no se muestran en la imagen), se ha de tener presente que las células de Purkinje proyectan hasta los núcleos cerebelosos profundos. Asimismo, son gabaérgicas y, por lo tanto, el *output* de la corteza cerebelosa tiene carácter inhibitorio (las células de Purkinje procesan la información que llega desde la corteza).

B

Clasificación filogenética	Clasificación funcional
Arquicerebelo (flóculo-nódulo + parte inferior del vermis)	**Vestibulocerebelo** Equilibrio, movimientos coordinados cabeza-ojos
Paleocerebelo (mayor parte del vermis)	**Espinocerebelo** Tono postural, movimiento del tronco y las extremidades
Neocerebelo (mayor parte de los hemisferios)	**Pontocerebelo** Precisión del movimiento

Figura 3-17. Células y clasificación funcional del cerebelo. **A)** Corte transversal semiesquemático de una circunvolución cerebelosa de mamífero. Dibujo realizado por Santiago Ramón y Cajal. **B)** Clasificación anatómica y funcional del cerebelo. El cerebelo se puede dividir en diferentes regiones, teniendo en cuenta el desarrollo filogenético. El arquicerebelo es el más antiguo desde un punto de vista filogenético, y está formado por el lóbulo floculonodular. Es el único componente del cerebelo que se encuentra en los peces. El paleocerebelo está formado por la mayor parte del vermis, y ya se encuentra en anfibios superiores. El neocerebelo está formado por porciones laterales de los hemisferios y el vermis superior del lóbulo posterior. Sólo se encuentra en mamíferos y tiene su máximo desarrollo en los seres humanos). Las diferentes aferencias y eferencias de las distintas zonas del cerebelo establecen tres unidades funcionales: vestibulocerebelo, espinocerebelo y cerebrocerebelo (o pontocerebelo). El vestibulocerebelo se corresponde con el arquicerebelo; envía información al órgano vestibular y a los núcleos vestibulares y recibe información de estas estructuras. Tiene como funciones el ajuste del tono muscular en respuesta a estímulos vestibulares, por lo que está asociado con el mantenimiento del equilibrio y con otras respuestas motoras relacionadas con la estimulación vestibular. El espinocerebelo se corresponde aproximadamente con el paleocerebelo; recibe información procedente de la médula (información propioceptiva y exteroceptiva) por medio de los fascículos espinocerebelosos, junto con información de la corteza cerebral). El pontocerebelo (clasificación funcional) o también denominado cerebrocerebelo se corresponde con el neocerebelo; recibe aferencias de zonas extensas de la corteza cerebral (por medio de la protuberancia y las fibras pontocerebelosas) y también de la oliva inferior (fibras olivocerebelosas).

> El cerebelo modula la actividad de las vías motoras que descienden desde la corteza cerebral y desde el tronco del encéfalo, debido a lo cual, junto con los ganglios basales, se posiciona como un componente modulador de importancia crucial para las funciones motoras.

CORTEZA CEREBRAL

Si se realiza un análisis superficial de la corteza cerebral, se observan unas protuberancias a modo de crestas turgentes, cada una de las cuales se denomina giro o circunvolución. Las circunvoluciones están delimitadas por los surcos o cisuras cerebrales. Aquellas que son especialmente profundas se denominan fisuras. La fisura que separa los dos hemisferios cerebrales es la fisura interhemisférica. Evolutivamente, la corteza cerebral ha ido aumentando de tamaño; para no aumentar también el tamaño de la cabeza, la estrategia que se ha utilizado ha sido la de invaginar el tejido cortical formando las circunvoluciones y, de esta forma, ocupar mucho menos espacio dentro de la cavidad craneal.

Existen cuatro cisuras que ayudan a delimitar los lóbulos cerebrales: la cisura central o cisura de Rolando, la cisura lateral o cisura de Silvio, la cisura parietooccipital y la cisura cingular (también denominada callosomarginal). Los lóbulos cerebrales son cinco: el lóbulo frontal, el lóbulo parietal, el lóbulo occipital, el lóbulo temporal y el lóbulo límbico. El lóbulo frontal se extiende desde la parte más anterior del encéfalo (el polo frontal) hasta la cisura central o de Rolando. Si se coge un cerebro y se lo observa por su superficie lateral, se comprobará que el lóbulo frontal queda delimitado con el lóbulo temporal mediante un surco, la cisura lateral o de Silvio. A través de un corte sagital medial podrán describirse los límites de la cara medial del lóbulo frontal: de esta forma se comprobará que este lóbulo se extiende hacia atrás hasta la vertical formada entre la parte superior de la cisura central y la cisura cingulada. El lóbulo parietal ocupa el territorio comprendido entre la cisura de Rolando hasta una línea imaginaria trazada entre la escotadura preoccipital (también denominada incisura preoccipital) y la parte superior de la cisura parietooccipital. La cisura lateral, seguida de una línea imaginaria trazada desde una posición cercana a la parte más posterior de dicha cisura hasta los límites del lóbulo occipital, separa el lóbulo parietal del lóbulo temporal. En la visión sagital medial del encéfalo puede observarse que el lóbulo parietal está delimitado por la línea imaginaria trazada entre la parte superior de la cisura de Rolando y la cisura cingulada que lo separa del lóbulo frontal, por la cisura subparietal que lo separa de la circunvolución cingulada, y por las cisuras parietooccipital y calcarina que lo separan del lóbulo occipital. Tanto en una visión lateral como mediante un corte sagital medial, se observará que el lóbulo occipital queda delimitado por delante por los límites posteriores de los lóbulos parietal y temporal. En la visión lateral, el límite queda establecido por la línea imaginaria trazada entre la parte superior de la cisura parietooccipital y la escotadura preoccipital, mientras que en el corte sagital medial los límites son fijados por una línea imaginaria que se extiende desde la escotadura preoccipital hasta llegar a la corteza cingulada. En la superficie lateral del cerebro, el lóbulo temporal comprende desde el polo temporal hasta la línea trazada entre la escotadura preoccipital y la parte superior de la cisura parietooccipital. De esta forma, queda separado de los lóbulos frontal y parietal mediante la cisura lateral y la línea fijada entre ésta y los límites del lóbulo occipital. A través de un corte sagital medial, es posible observar que el territorio ocupado por el lóbulo temporal se extiende desde la escotadura preoccipital hasta casi el esplenio o rodete del cuerpo calloso. Gran parte de su extensión queda separada del lóbulo límbico mediante el surco colateral. El lóbulo límbico comprende el territorio que queda entre el cuerpo calloso y los lóbulos frontal, parietal y occipital, ocupando parte de la cara medial del lóbulo temporal. La cisura o el surco del cuerpo calloso separa este importante haz de fibras de la circunvolución cingulada (también denominada circunvolución del cuerpo calloso) que forma parte del lóbulo límbico. En la parte inferior de la cara medial este lóbulo está comprendido fundamentalmente por la circunvolución parahipocampal, el *uncus*, el área subcallosa y la circunvolución paraterminal. Por último, si se separa el tejido cortical abriendo la cisura lateral, se observará que queda visible una parte de la corteza que permanece oculta bajo la cisura de Silvio. Esta porción de la corteza se denomina ínsula. Las zonas de los lóbulos frontales, parietales y temporales que cubren la ínsula se denominan opérculos. En la visión lateral de esta porción oculta de la corteza se distinguen las cisuras o surcos lateral y circular de la ínsula (fig. 3-18).

La cisura de Rolando o cisura central separa dos circunvoluciones: la circunvolución precentral (o frontal ascendente), por delante de la cisura de Rolando, y la circunvolución poscentral (o parietal ascendente). Como puede suponerse, esta última se localiza en el lóbulo parietal, mientras que la primera se localiza en el lóbulo frontal. Como se verá más adelante, desde un punto de vista funcional la circunvolución poscentral se corresponde con la corteza somatosensorial primaria que procesa la información relacionada con el tacto, la propiocepción, la temperatura, el dolor, etc., mientras que la circunvolución precentral corresponde al área motora primaria que contiene los somas de las neuronas que forman las vías descendentes implicadas en los movimientos voluntarios. Además de la circunvolución precentral, el lóbulo frontal tiene otras tres circunvoluciones: la circunvolución frontal inferior, la circunvolución frontal media y la circunvolución frontal superior. En una visión lateral del cerebro las tres circunvoluciones acaban en los límites de la circunvolución precentral, mientras que en la superficie medial sólo se observa la circunvolución frontal superior, que llega el lóbulo paracentral anterior (el cual establece el límite del lóbulo frontal con el parietal). En la circunvolución frontal inferior se distinguen tres zonas claramente diferenciadas: la parte opercular (que forma parte del opérculo frontal), la parte triangular y la parte orbital (enumeradas desde la más posterior a la más anterior). En una visión sagital medial se distinguen, además de las circunvoluciones frontal superior y precentral, las circunvoluciones orbitarias: externa (también denominada circunvolución orbitaria tercera), media (también denominada circunvolución orbitaria segunda) e interna (también denominada circunvolución orbitaria primera o circunvolución recta). Correspondiente a las partes triangular y opercular de la circunvolución frontal inferior se localiza en área de Broca, una zona muy importante en los mecanismos de producción del lenguaje, que será abordada con más detalle en el capítulo 19.

En el lóbulo parietal, justo detrás de la circunvolución poscentral, se ubica el surco o cisura poscentral. En la parte posterior del lóbulo parietal la cisura intraparietal divide la corteza en dos zonas o lobulillos: el lóbulo parietal superior y el lóbulo parietal inferior. El lóbulo parietal superior queda limitado a la zona de la corteza parietal ubicada entre el surco poscentral y la cisura intraparietal, mientras que el lóbulo parietal inferior (ubicado por debajo de la cisura intraparietal) se subdivide en dos zonas: la circunvolución supramarginal (formada al final de la cisura lateral) y la circunvolución angular (formada al final de la cisura temporal superior). En la cara medial del encéfalo hay una zona que forma parte tanto del lóbulo frontal como del lóbulo parietal: el lóbulo paracentral (o lobulillo paracentral). También en la cara medial, la zona de la corteza parietal que queda entre la rama marginal de la cisura cingulada, la cisura subparietal, la cisura calcarina y la cisura parietooccipital se denomina *precuneus* (o precuña). Funcionalmente, además de las implicaciones del lóbulo pa-

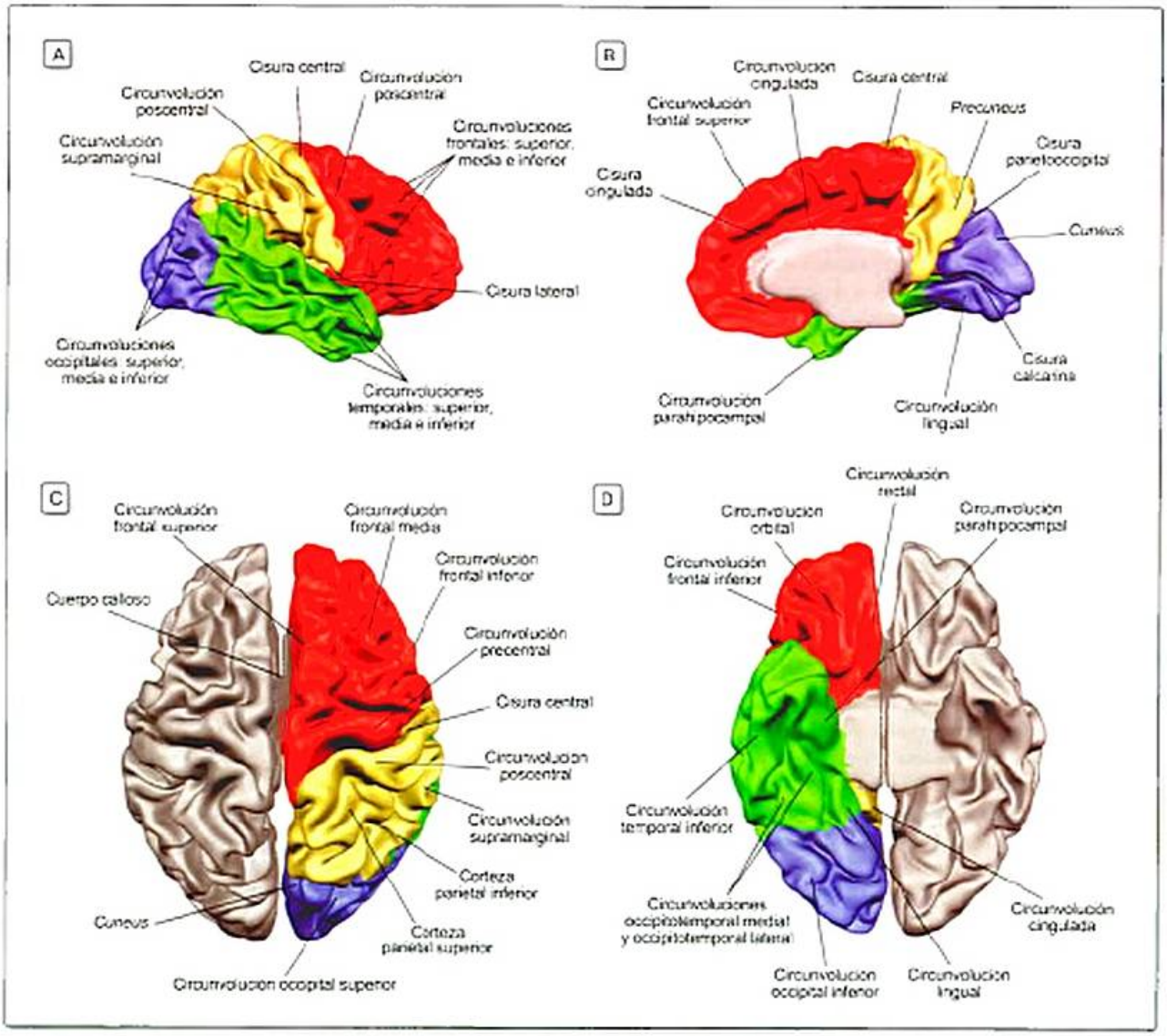


Figura 3-18. Lóbulos cerebrales en una visión lateral **(A)**, una visión sagital medial **(B)**, una visión dorsal **(C)** y una visión ventral **(D)**. El lóbulo frontal se muestra en rojo; el lóbulo parietal se muestra en amarillo; el lóbulo temporal se muestra en verde, y el lóbulo occipital se muestra en azul. *Reconstrucción realizada a partir del software BrainVoyager Brain Tutor.*

rietal en el procesamiento de la información somatosensorial, también se ha relacionado con la comprensión del lenguaje y con el procesamiento de diferentes aspectos perceptivos, atencionales y espaciales complejos, entre otros. En una visión lateral del cerebro se comprueba que el lóbulo temporal se divide en tres circunvoluciones: la circunvolución superior, la circunvolución media y la circunvolución inferior. En una visión medial, es posible observar una porción anterior de la circunvolución temporal superior y la zona más ventral de la circunvolución temporal inferior. Adyacente a ésta (separada por el surco occipitotemporal) se encuentra la circunvolución occipitotemporal, que forma parte tanto del lóbulo temporal como del occipital. Esta última circunvolución está delimitada por el surco colateral con parte del lóbulo límbico y con la circunvolución lingual, que queda en una posición caudal. En general, parece que la circunvolución lingual continúa hacia adelante con la circunvolución parahipocampal, transición que se produce a nivel del istmo de la circunvolución cingulada. La porción posterior de la circunvolución temporal superior (por lo general del hemisferio izquierdo), también denominada área de Wernicke, interviene en la comprensión del lenguaje, como se explicará en el capítulo 19. En la circunvolución temporal superior existe una pequeña área donde se localiza la corteza auditiva primaria. Funcionalmente, el lóbulo occipital está involucrado casi por completo en el procesamiento de la información visual. En la superficie lateral de este lóbulo se distinguen las circunvoluciones occipitales laterales. En la cara medial se observa la cisura calcarina, alrededor de la cual se localiza parte de la corteza visual primaria. Por debajo de la cisura calcarina se encuentra la circunvolución lingual. Como se acaba de señalar al describir el lóbulo temporal, esta circunvolución queda en una posición caudal por encima de la cisura colateral. Por lo tanto, es este mismo surco el que separa la circunvolución occipitotemporal del ló-

bulo occipital con la parte occipital de la circunvolución lingual. Entre la cisura calcarina y la parietooccipital se encuentra el *cuneus* o cuña. Como también se ha señalado, el lóbulo límbico está compuesto por la circunvolución cingulada, la circunvolución parahipocampal, el *uncus*, el área subcallosa y la circunvolución paraterminal. La circunvolución cingulada es seguida hacia adelante por el área subcallosa, y hacia atrás (a través el istmo) continúa con la circunvolución parahipocampal. La porción anterior de esta última se dobla sobre sí misma formando una especie de gancho en la zona superior a modo de protuberancia, que es el mencionado *uncus*. En un corte coronal se puede observar que la corteza parahipocampal queda adyacente a la corteza perirrinal, la cual está separada de la corteza entorrinal por la cisura rinal. En el capítulo 16 se analizará con más detalle la anatomía de la corteza parahipocampal, la corteza perirrinal y la corteza entorrinal y su implicación en la consolidación de la memoria.

Son sorprendentes los datos derivados de la cuantificación de la corteza cerebral, puesto que se estima que la sustancia gris de los hemisferios cerebrales contiene aproximadamente 25 billones de neuronas, interconectadas por más de 1.000.000 km de axones y estableciendo alrededor de 10^{14} contactos sinápticos. Durante el curso evolutivo, el cerebro de los mamíferos ha ido sufriendo un incremento considerable en el tamaño relativo de la corteza cerebral en relación con otras regiones encefálicas. La corteza cerebral está compuesta por capas celulares dispuestas de manera horizontal. No todas las regiones de la corteza cerebral presentan la misma disposición citoarquitectónica. En general, se distingue tres tipos de corteza: la neocorteza, la paleocorteza y la arquicorteza. Si se mira la superficie de un cerebro, la mayor parte de la corteza que se observa es neocorteza, es decir, aquella que aparece en etapas más tardías de la evolución filogenética del sistema nervioso. La paleocorteza cubre partes restringidas de la base del telencéfalo, mientras que la arquicorteza está conformada por regiones del sistema límbico, como el hipocampo.

Formación hipocampal

El hipocampo es una porción de corteza con una forma curvilínea localizada en el interior del lóbulo temporal medial (Fig. 3-19). Las secciones coronales permiten distinguir tres zonas claramente diferenciadas: la circunvolución dentada, el hipocampo propiamente dicho (también conocido como asta de Ammon [*cornu ammonis*]) y el subículo.

A nivel celular, diferentes estudios anatómicos han mostrado que tanto el hipocampo como la circunvolución dentada tienen tres capas de células: la más superficial, denominada capa molecular; la capa intermedia (que en el hipocampo está formada por células piramidales, mientras que en la circunvolución dentada está compuesta por células granulares), y la capa polimórfica, que es la más profunda (v. Recuadro 6-5 y Fig. 6-7). El subículo, al ser una zona de transición entre el hipocampo y la circunvolución parahipocámpica, pasa de forma progresiva de tener tres capas a tener seis.

Con respecto a las vías de comunicación de la formación hipocampal, pueden destacarse varios aspectos. En primer lugar, se ha podido comprobar que la formación hipocampal recibe gran número de conexiones de la corteza entorrinal a través de los axones que conforman la vía perforante. La corteza entorrinal, por su parte, recibe numerosa información de diferentes áreas corticales. La formación hipocampal también recibe información del área septal y del hipotálamo a través del fórnix. No obstante, se ha de tener presente que el fórnix constituye la principal vía eferente de la formación hipocampal. Esta proyecta a través del fórnix al área septal, al núcleo anterior del tálamo, a los cuerpos mamilares del hipotálamo y a diferentes núcleos del tronco y de la formación reticular. Algunas fibras pasan de la formación hipocampal directamente a la corteza entorrinal, a la amígdala y a la corteza cingulada.

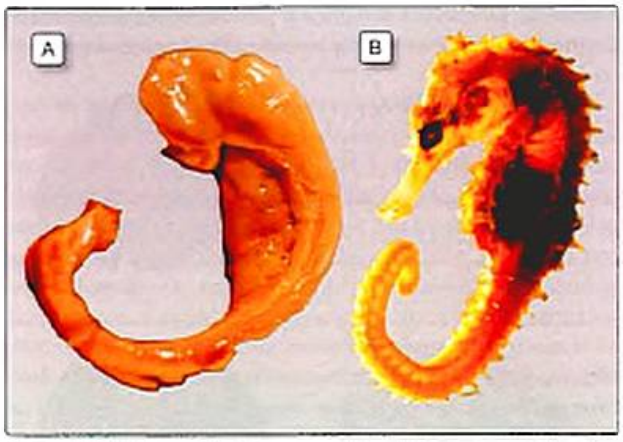


Figura 3-19. Formación hipocampal. Una de las primeras descripciones anatómicas de esta región la llevó a cabo en 1587 el anatomista veneciano Julius Caesar Aranzi, quien la comparó con un caballito de mar, utilizando el término latino *hippocampus* (del griego *hippos*: caballo, y *campus*: monstruo de mar). **A)** Preparación de hipocampo y fórnix humanos realizada por el neurocientífico húngaro Laszlo Seress (1980). **B)** Ejemplar de caballito de mar (*Hippocampus* spp.).

> El hipocampo está comunicado bidireccionalmente con la corteza cerebral, sobre todo con la circunvolución cingulada y la corteza parahipocampal. A través del fórnix se comunica con el hipotálamo y el área septal, que envían proyecciones bidireccionales a diferentes núcleos del tronco del encéfalo, a la médula espinal y –a través del tracto mamilotalámico– al núcleo anterior del tálamo, el cual, por su parte, proyecta a la corteza cerebral.

El ser humano resulta excepcionalmente flexible en su interacción con el medio que lo rodea. El aprendizaje le proporciona un fundamento claro para dicha flexibilidad. Cuando las personas adquieren información del mundo, ésta se debe almacenar mediante un proceso que involucra una gran variedad de alteraciones y modificaciones sinápticas en diferentes regiones de la corteza. La actividad, producida por el aprendizaje, que ocurre entre las neuronas permite el fortalecimiento de las conexiones entre ellas a través de mecanismos excitatorios e inhibitorios. Teniendo presente estos aspectos, toda la corteza cerebral tiene la capacidad potencial de sustentar el aprendizaje mediante modificaciones en los meca-

nismos de plasticidad sináptica y, posiblemente, mediante el nacimiento de nuevas neuronas (este último proceso se denomina neurogénesis).

Durante el aprendizaje, el proceso de formación de una memoria a largo plazo parece ser gradual y presenta grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada. En cualquier caso, las memorias no son inmutables y suelen cambiar con el tiempo, ya que pueden ser modificadas y moduladas por una gran diversidad de factores, como se verá en diferentes capítulos del libro. La demostración de la vulnerabilidad de la memoria, cuando ésta se encuentra en un estado activo, refuerza la idea de que las memorias, reorganizadas en función de las nuevas vivencias, experimentan un proceso de estabilización. De este modo, en la formación de una memoria se distinguen tres estadios claramente diferenciados: *a)* aprendizaje, que permite la adquisición de la información por medio de los sentidos; *b)* consolidación, que supone una estabilización gradual de las asociaciones adquiridas en la etapa anterior, permitiendo que los procesos endógenos activados por una experiencia modulen la persistencia de la traza de memoria, y *c)* recuperación, que implica la reactivación de las memorias almacenadas para que puedan ser usadas como guía de la propia conducta. El término consolidación de la memoria, por lo tanto, se refiere al periodo de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. A lo largo del estadio de consolidación de la memoria se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje, de modo que la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales en función de las condiciones de aprendizaje.

Supóngase a un anciano que no se acuerda si se ha tomado la pastilla para el colesterol pero, sin embargo, es capaz de contar con todo lujo de detalles sus aventuras en la época de la Guerra Civil. ¿Cómo es posible? Al envejecer, el individuo va perdiendo capacidad para recordar cosas nuevas; sin embargo, puede recordar con todo lujo de detalles los episodios pasados. Se cree que las memorias se guardan en el «almacén» cerebral: la corteza, mientras que para poder formarlas, consolidarlas y archivarlas en dicho almacén se necesita una estructura: el hipocampo. A medida que la persona envejece, el hipocampo experimenta una degeneración importante. Los datos existentes hasta el momento parecen sugerir que la pérdida de memoria asociada al envejecimiento se debe a la pérdida de neuronas en dicha estructura. Por este motivo, se va perdiendo la capacidad de consolidar y almacenar las nuevas memorias en la corteza, manteniendo la capacidad de acceder a los recuerdos que afianzados desde hace tiempo en el almacén cerebral.

El hipocampo es una región del cerebro con una capacidad impresionante de reorganización estructural. Los circuitos neurales preexistentes en esta estructura pueden experimentar modificaciones acusadas en la complejidad de los procesos dendríticos y en el número de conexiones sinápticas. Asimismo, a través del proceso de neurogénesis se forman conexiones neuronales completamente nuevas. Hace unos años se pensaba que estos cambios estructurales tan acusados únicamente eran constitutivos del desarrollo cerebral. No obstante, hoy en día se sabe que el hipocampo permanece estructuralmente en una situación de profusa plasticidad a lo largo de la vida de una persona. En los capítulos 6, 16 y 17 se analizará la importancia de esta estructura en los mecanismos de plasticidad sináptica y en la consolidación de la memoria.[2]

> La formación hipocampal resulta de cardinal importancia para la consolidación de la memoria.

Neocorteza

La neocorteza se organiza en seis capas celulares dispuestas de forma horizontal. En dichas capas se observa una distribución desigual de diversos tipos celulares (fig. 3-20). Las neuronas corticales de proyección son las células piramidales. Éstas tienen un soma en forma de pirámide, del cual se proyectan un axón y dos ramificaciones dendríticas (una a cada lado) en la parte basal del soma, y una ramificación dendrítica en la parte apical. También existe otro tipo de células no piramidales, como las células fusiformes, las células de Martinotti, las células estrelladas o granulares y las células horizontales de Cajal-Retzius. La capa I o capa molecular o plexiforme es la que queda en la superficie de la corteza. Es de naturaleza receptora. En ella se pueden localizar muchas fibras procedentes de las aferencias recibidas de diferentes regiones corticales, subcorticales y troncoencefálicas. En esta capa se pueden encontrar neuronas horizontales de Cajal-Retzius, y hacia ella se proyectan las dendritas apicales de las neuronas piramidales para establecer contactos sinápticos. La capa II o capa granular externa es receptora y efectora. En esta capa se encuentra el soma de neuronas piramidales que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca. La capa III, o capa piramidal externa, es efectora y en ella se ubica el soma de neuronas piramidales de tamaño medio que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca. La capa IV (receptora) está compuesta por células granulares o estrelladas, por lo que también se denomina capa granular externa. La capa V, o capa piramidal interna, es efectora y está formada por los somas de neuronas piramidales de tamaño variable que envían las dendritas apicales a la capa I; sus dendritas basales se establecen de forma horizontal dentro de la misma capa, y sus axones alcanzan la sustancia blanca (fibras de proyección). También se encuen-

[2] En tanto que en la formación hipocampal se pueden distinguir tres zonas claramente diferenciadas (la circunvolución dentada, el hipocampo propiamente dicho y el subículo), para simplificar los términos anatómicos utilizados, en posteriores capítulos nos referiremos a la formación hipocampal como hipocampo. Mientras que cuando nos refiramos al hipocampo propiamente dicho y a sus diferentes zonas utilizaremos la abreviatura CA, que proviene del asta de Ammon (cornu ammonis). Las principales zonas que se analizarán serán CA1 y CA3.

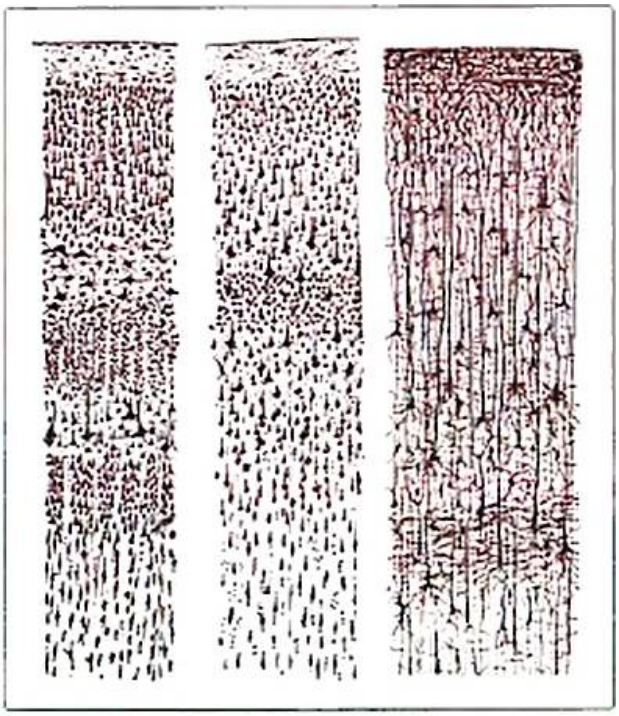


Figura 3-20. Representación de las capas corticales realizadas por Santiago Ramón y Cajal. Cada dibujo muestra una sección en la cual la superficie de la corteza se halla en la parte superior de la imagen. En el dibujo de la izquierda (realizado a partir de una tinción de Nissl) se ve la corteza visual humana de un cerebro adulto; en el dibujo del medio (realizado a partir de una tinción de Nissl), la corteza motora humana de un cerebro adulto, y en el dibujo de la derecha (realizado a partir de una tinción de Golgi), la corteza cerebral de un niño de 45 días de edad. En las regiones cerebrales que dan lugar a axones largos de proyección (como la corteza motora), existe un gran número de células piramidales y pocas células no piramidales, en comparación con otras áreas de la corteza. Por la aparente falta de células granulares, a este tipo de corteza se la suele denominar corteza agranular. Por el contrario, a las áreas sensoriales en las que se encuentran células pequeñas (tanto piramidales como no piramidales) se las suele denominar corteza granular. A la corteza granular y agranular se las denomina, en conjunto, corteza heterotípica; al resto de la neocorteza, cuyas seis capas celulares son relativamente diferentes, se la denomina corteza homotípica.

tran células fusiformes, células estrelladas y células de Martinotti. La capa VI, o capa polimórfica, es la capa más interna, con lo cual queda adyacente a la sustancia blanca. Esta capa está conformada por diferentes tipos celulares, como las células fusiformes y las células de Martinotti. Los axones de esta capa envían fibras de proyección, por lo cual se trata de una capa efectora. Además de esta organización horizontal, también se da una organización vertical a modo de columnas funcionales.

De forma añadida a las diferencias celulares mostradas en la distribución celular en las capas de una misma zona cortical, en la neocorteza también se observan diferencias citoarquitectónicas entre las diferentes zonas de la corteza cerebral en cuanto a la densidad, disposición, forma y tamaño celular. En 1909, Korbinian Brodmann dividió la corteza cerebral en más de 50 zonas en función de estas diferencias (fig. 3-21). A partir de entonces se realizaron numerosos mapas de la citoarquitectura de la corteza, y fue poco a poco cobrando más importancia la idea de que diferencias estructurales podrían ir acompañadas de diferencias funcionales.

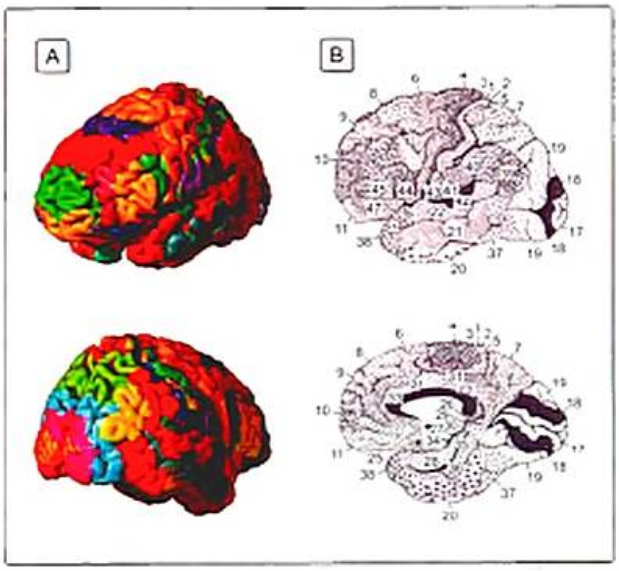


Figura 3-21. **A)** Reconstrucción en tres dimensiones realizada por ordenador que representa el resultado de los análisis citoarquitectónicos del cerebro humano llevados a cabo por Korbinian Brodmann. **B)** Regiones corticales delimitadas originariamente por este autor. En los análisis llevados a cabo por Brodmann se incluían tres áreas para definir la corteza orbitofrontal: las áreas 10, 11 y 47. Lamentablemente, los análisis realizados por Brodmann no investigaron en detalle toda la corteza orbitofrontal. Además, su descripción no era congruente a través de las especies estudiadas.

Hoy en día se sabe que diferentes áreas de la corteza presentan características citoarquitectónicas diferentes, un patrón de conexiones específico y una implicación funcional distinta. En general, pueden distinguirse tres grandes bloques de regiones corticales: *a)* áreas sensoriales, que se localizan en los lóbulos parietal, temporal, occipital y de la ínsula; desde el punto de vista citoarquitectónico se caracterizan por tener una capa granular interna (IV) muy prominente, y una capa piramidal interna (V) muy delgada; *b)* áreas motoras, que se localizan en el lóbulo frontal y en regiones adyacentes al surco central; desde el punto de vista citoarquitectónico se caracterizan por tener una capa granular interna (IV) bastante reducida, y una capa piramidal interna (V) muy gruesa, y *c)* áreas de asociación propiamente dichas, o áreas de asociación multimodal, relacionadas con funciones de integración superior (intelectuales, procesos como el lenguaje, o los mecanismos de aprendizaje y memoria). Hay dos grandes áreas de asociación en la corteza cerebral humana: la corteza de asociación parietooccipitotemporal y la corteza prefrontal. La corteza de asociación parietooccipitotemporal se localiza en el área que queda rodeada por la corteza visual, auditiva y somatosensorial primaria (fig. 3-22).

En los siguientes apartados se describirán las principales regiones de la corteza desde el punto de vista funcional.

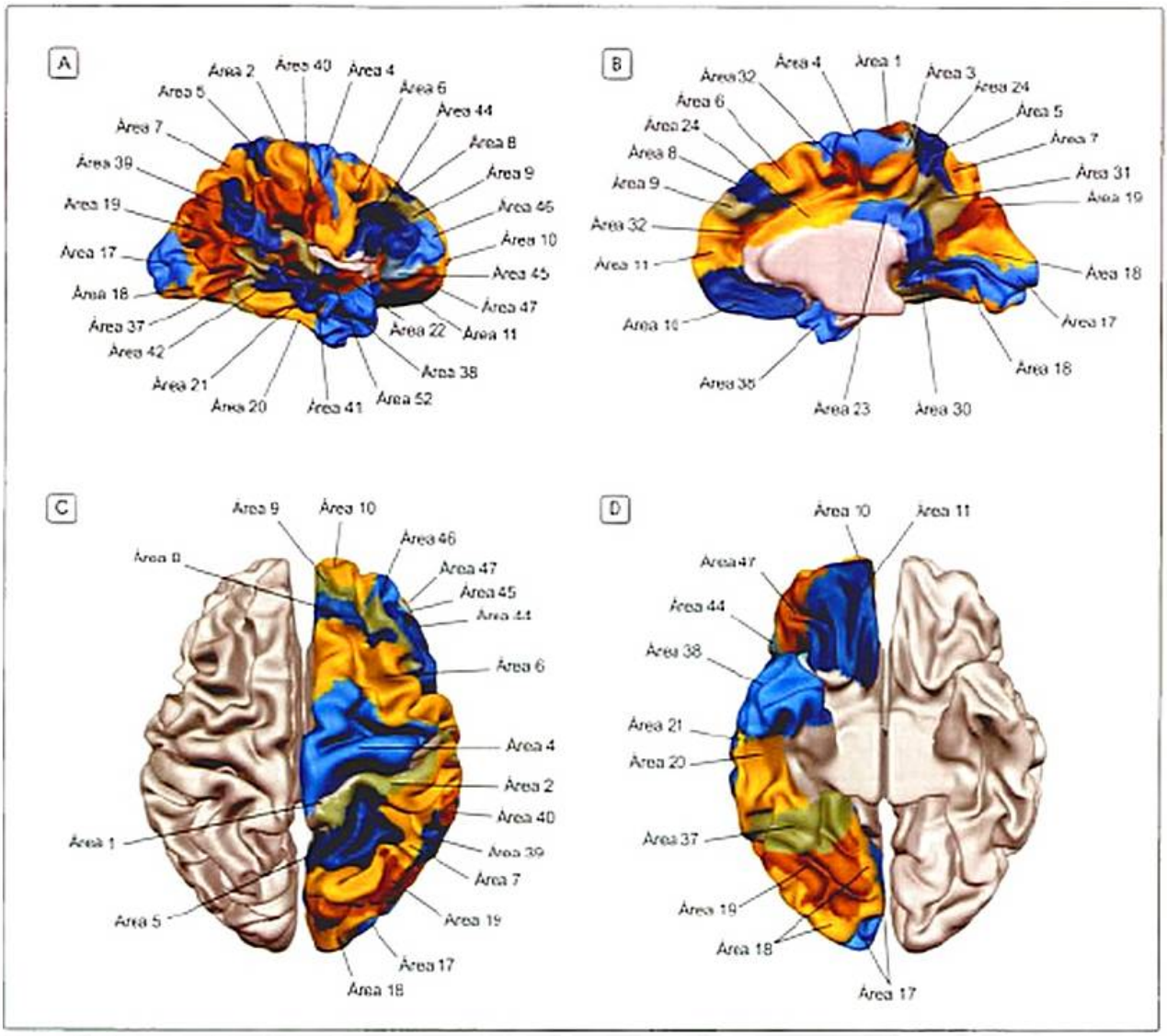


Figura 3-22. Áreas cerebrales. En la imagen se muestran las diferentes áreas de la corteza cerebral. **A)** Visión lateral. **B)** Visión sagital medial. **C)** Visión dorsal. **D)** Visión ventral. *Reconstrucción realizada a partir del software BrainVoyager Brain Tutor.*

CORTEZA SENSORIAL Y REORGANIZACIÓN SENSORIAL

> «La suave y cálida brisa marina acariciaba la piel de María y le inducía una placentera y reconfortante sensación que evocaba recuerdos de su más tierna infancia, cuando pasaba los veranos con sus padres en la playa de San Sebastián.»

Ésta podría ser la forma de comenzar una novela, en la que nos imaginamos a la protagonista, María, tumbada en la playa, tomando el sol en un día no excesivamente cálido, recibiendo en su cuerpo la estimulación de una agradable brisa y experimentando una amalgama de olores provenientes del agua del Cantábrico. La información que recibe María por el choque de la brisa sobre su propia piel es detectada por receptores especializados que responden a cambios mecánicos en la superficie del cuerpo y es enviada hacia el SNC. Lo mismo ocurre cuando alguien nos acaricia una mano o cuando algo nos toca en la espalda para avisarnos. En nuestra piel tenemos receptores especializados que no sólo detectan las caricias o el contacto de estímulos sobre nuestra piel, sino que también nos pueden informar de la temperatura e incluso de los elementos nocivos que generan una percepción de dolor.

Toda la información que se recibe en la superficie del cuerpo es enviada a través de diferentes conexiones a la corteza cerebral. Este tipo de organización implica que la corteza se organiza a semejanza del cuerpo. Ello implica que regiones que suelen trabajar de forma conjunta se encuentren en una ubicación más cercana en el cerebro, de forma que la información no tenga que recorrer distancias amplias.

Corteza sensorial primaria

En la corteza sensorial primaria, diferentes poblaciones de neuronas se encargan de procesar la información sensorial que llega de distintas partes del cuerpo. Si se observa alguno de los múltiples dibujos o imágenes existentes de la región de la corteza que se encarga de procesar la información sensorial, se advertirá que se representan las diferentes partes del cuerpo en la corteza de tal forma que no guardan las mismas proporciones que en el cuerpo. Hay una gran desproporción, de modo que el tamaño del área cortical dedicada a una determinada región del cuerpo no obedece a su tamaño real, sino que depende de la importancia funcional de esta parte y de la necesidad de precisión en lo relativo a la sensibilidad de esa zona.

En el caso de la región de la corteza cerebral que se encarga de procesar la información somatosensorial procedente de las distintas partes del cuerpo (Fig. 3-23), es posible representar un mapa de la representación de estas partes en la corteza (es lo que se conoce como una organización somatotópica de la corteza cerebral). Dicho mapa resulta muy desproporcionado, ya que la extensión del cuerpo no se encuentra equitativamente representada, puesto que es más grande para aquellas regiones de la piel que desempeñan una función crítica en la discriminación táctil y de las que se necesita obtener una cantidad ingente de información sensorial de gran precisión, para posibilitar un control exacto de su movilidad.

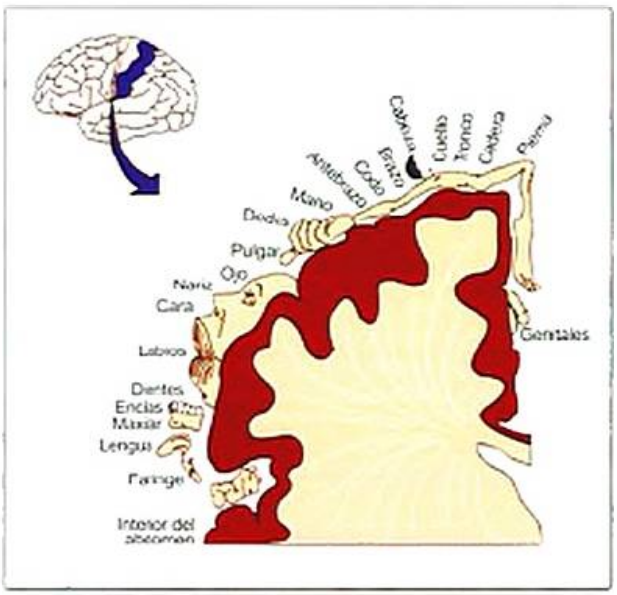


Figura 3-23. Esquema de la disposición topográfica de la corteza responsable de procesar la información del tacto, la temperatura y el dolor, la denominada corteza somatosensorial primaria. En la década de 1930, Wilder Penfield llevó a cabo un análisis de la corteza de diferentes pacientes que iban a someterse a cirugía cerebral. Este neurocirujano descubrió que la región de la corteza que procesaba la información sensorial y la región que se encargaba de poner en marcha las órdenes motoras se organizaban de una forma topográfica, como si se trataran de mapas. Lo que hizo Penfield fue registrar la actividad eléctrica que mostraba la corteza tras la estimulación mecánica de diferentes zonas del cuerpo. Asimismo, estimuló eléctricamente diferentes zonas de la corteza somatosensorial y analizó las sensaciones táctiles que provocaba dicha estimulación en diferentes zonas del cuerpo.

> **¡** Las áreas sensoriales primarias son aquellas que reciben proyecciones de los núcleos de relevo de la información sensorial del tálamo.

La corteza somatosensorial primaria se encuentra en el lóbulo parietal (Fig. 3-24), concretamente, en la circunvolución poscentral (justo detrás de la cisura de Rolando). Esta región cortical (correspondiente a las áreas 3, 1 y 2 de Brodmann) recibe información de los núcleos ventral posterolateral y posteromedial del tálamo. Las neuronas del área 3 reciben la mayoría de las proyecciones talámicas, mientras que las de las áreas 1 y 2 reciben progresivamente menos proyecciones talámicas y más proyecciones desde las otras áreas corticales. Como se acaba de mencionar, en la corteza somatosensorial primaria se observa una organización somatotópica. En el capítulo 13 se profundizará sobre la organización de la corteza somatosensorial.

La corteza visual primaria se localiza en el lóbulo occipital (correspondiente al área 17 de Brodmann), en la parte más posterior de éste en una visión lateral, y ocupando la cisura calcarina en una visión sagital medial (Fig. 3-24). Esta región cortical recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. En la corteza visual primaria se observa una organiza-

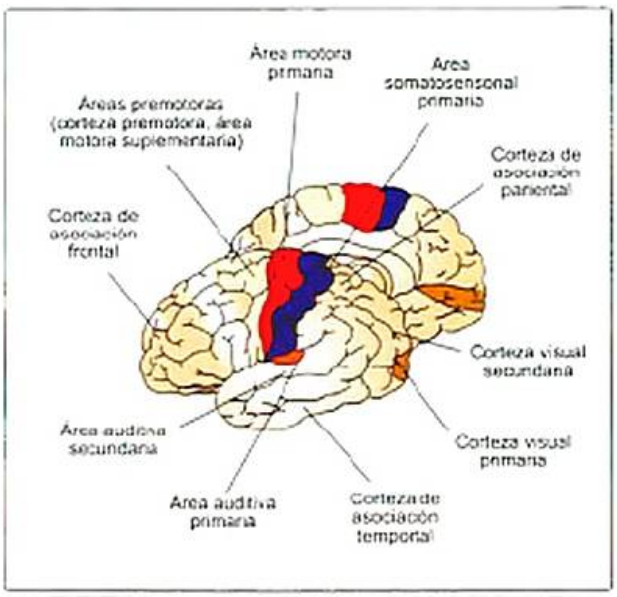


Figura 3-24. Áreas funcionales de la corteza cerebral. En la corteza cerebral se distinguen diferentes áreas funcionales: sensoriales, motoras y de asociación. Las áreas sensoriales se especializan en el procesamiento de la información relacionada con los diferentes sistemas sensoriales. De esta forma, una parte de la corteza procesará la información visual (corteza visual); otra región, la información auditiva (corteza auditiva), y así con cada uno de los sistemas que reciben la información de los sentidos. La corteza motora es la que se encarga de programar los movimientos y poner en marcha la orden motora. Por su parte, la corteza de asociación (cortezas prefrontal, temporal y parietal posterior) se encuentra implicada en funciones superiores como el lenguaje, la memoria, la atención, las emociones, las funciones ejecutivas, etcétera.

ción retinotópica (puede establecerse un mapa de la retina en esta región cortical).

La corteza auditiva primaria (Fig. 3-24), por su parte, se localiza en el lóbulo temporal (concretamente, en la región correspondiente al área 41 de Brodmann). Esta región de corteza agranular recibe información del núcleo geniculado medial del tálamo. En la corteza auditiva primaria se observa una organización tonotópica (en esta región cortical se establece un mapa de todo el espectro de frecuencias audibles).

La corteza gustativa primaria se localiza en el opérculo frontal y en una región de la ínsula anterior (áreas 36 y 43 de Brodmann). Esta región recibe información del núcleo ventral posteromedial del tálamo.

> La corteza sensorial primaria se organiza de una forma modular, de manera que habitualmente se muestra un patrón de organización por columnas de neuronas con propiedades funcionales similares. Hoy en día, los módulos corticales se han puesto de manifiesto en los sistemas somatosensorial y visual y, en menor grado, en el sistema auditivo.

La información olfatoria es la única que no hace un relevo en el tálamo antes de alcanzar la corteza. Se podría considerar que la corteza piriforme es análoga a la corteza sensorial primaria en la visión, la audición y el procesamiento somatosensorial. En el capítulo 13 se hará una descripción anatómica y funcional más detallada de la corteza piriforme.

Reorganización cortical

Volviendo otra vez al sistema somatosensorial, seguramente el lector tendrá presente que no todas las partes de su cuerpo tienen la misma sensibilidad sensorial. Las yemas de los dedos o los labios presentan una capacidad muy alta de discriminación sensorial. Por ello, cuando se besan otros labios o cuando se acaricia otra piel con los dedos, se experimentan sensaciones muy ricas en cuanto a estimulación sensorial se refiere. Lo mismo ocurre con el movimiento. Es distinta la precisión necesaria para llevar a cabo el movimiento de los dedos para tocar un piano o una guitarra que la precisión del movimiento que debe interirse al tronco para girar 90°. Se invita al lector a llevar a cabo un pequeño experimento de discriminación sensorial. Debe pedirle a alguien que le vaya tocando su espalda con varios dedos de su mano, de tal forma que entre los dedos no exista una separación mayor que 2 cm y que las puntas de todos los dedos toquen al mismo tiempo la superficie de su espalda. Luego debe pedirle a la persona que vaya variando aleatoriamente el número de dedos que tocarán su espalda, y el lector debe decir después de cada prueba cuántos son los dedos. Lo que seguramente sorprenderá al lector es que en muchas de las ocasiones percibirá un solo dedo aun cuando lo estén tocando con dos o tres dedos. Si este mismo experimento se lleva a cabo en otra parte del cuerpo con mayor capacidad de discriminación sensorial, la detección de los dedos será más certera.

> La representación desmedida en la corteza sensorial de las diversas regiones del cuerpo se encuentra proporcionalmente relacionada con la densidad de las conexiones sensoriales que recibe de cada una de ellas.

Las regiones que presentan mayor capacidad de discriminación sensorial, en términos generales, envían mayor cantidad de información que aquellas con baja resolución. No obstante, se ha de tener presente que el espacio que ocupa una parte del cuerpo en la corteza no es inmutable o estático. Además, tampoco se explica únicamente por la densidad de las conexiones sensoriales que recibe. Si una parte del cuerpo no se puede utilizar, su representación cortical disminuye de tamaño, y también a la inversa. Por este motivo, el tamaño de la representación cortical puede variar en función del uso y de la experiencia. Lo mismo ocurre en caso de lesiones. Cuando hay una lesión en alguna de las vías o los sistemas que llevan la información a la corteza, la región que queda desprovista de entrada de información pasa a ocuparse de procesar la información de otras regiones que sí envían información a la corteza sensorial. Por ejemplo, en un experimento clásico Pons et al. (1991) analizaron la corteza que recibía información sensorial en macacos adultos. Diez años antes de la evaluación habían seccionado las conexiones sensoriales que llegaban a la corteza provenientes del brazo. Estos autores demostraron que la representación en la corteza de la cara se había dilatado claramente, ensanchándose hacia la región de la corteza que se encargaba de recibir la información del brazo. De igual forma, a principios de la década de 1990, Kaas et al. pusieron de manifiesto la reorganización de la corteza visual de los animales adultos después de una lesión en la retina, de forma que las regiones de la corteza que recibían la información de la zona de la retina lesionada procesaban ahora la información de las zonas de la retina contiguas a las lesionadas. Asimismo, Jenkins y Merzenich, a finales de la década de 1980, le quitaron a un macaco adulto la región de la corteza sensorial que recibía la información sensorial de la palma de la mano. Estos investigadores observaron que tiempo después de la lesión las neuronas contiguas a la región extirpada recibían información de la palma de la mano.

> El arquitecto, pintor y escritor italiano Giorgino Vasari (1515-1574) recoge en su célebre obra *Vida de los mejores arquitectos, pintores y escultores italianos*, una colección extensa de biografías de diferentes artistas italianos. En esta obra Vasari explica cómo Miguel Ángel llevó a cabo la realización del techo de la Capilla Sixtina durante casi 2 años seguidos de pintura: «El trabajo se llevaba a cabo en condiciones muy fatigosas, dado que Miguel Ángel tenía que estar de pie con la cabeza tendida hacia detrás, y su vista se debilitó de tal forma que durante varios meses sólo fue capaz de leer y mirar sus bocetos en dicha posición». Esta narración constituye un claro ejemplo de cómo la experiencia puede llevar a inducir una reorganización del cerebro adulto.

Éstos son algunos de los ejemplos que pueden encontrarse en la bibliografía científica sobre la reorganización de la corteza sensorial después de una lesión del tejido. No obstante, la experiencia también desempeña un papel crítico. Imagínese

una persona ciega que comienza a leer textos en Braille. A medida que va incrementando su experiencia con este método de lectura, su capacidad de discriminación a través de las yemas de los dedos aumenta notablemente, de manera que termina por ser capaz de leer páginas escritas con este sistema.

En la corteza que recibe la información sensorial de las diferentes zonas del cuerpo, la región que ocupa la mano o el área que ocupa la cara son similares a la superficie cortical ocupada por el tórax y los brazos. Si se analiza de una forma específica la región ocupada por la mano, puede observarse que un 30 %, aproximadamente, corresponde al dedo pulgar. En el caso de la región de la cara, el 30 % del área responde al contacto de los labios.

> En definitiva, la representación en la corteza es muy desproporcionada en relación con la superficie real de la piel. Esta desproporción responde a importantes implicaciones de tipo funcional. De este modo, las regiones del cuerpo que requieran gran cantidad de conexiones y que proporcionen información detallada necesaria para llevar a cabo ciertas funciones contarán con más superficie cortical.

No es de extrañar, por lo tanto, que las manos –que se encuentran implicadas en la manipulación y el reconocimiento de los objetos–, la piel de la cara –que resulta importante para la expresión facial– y los labios y la lengua, que se encuentran relacionados con el habla, queden representados en grandes áreas de la corteza, ya que la manipulación, la expresión facial y el habla constituyen funciones de gran importancia para la especie humana. Por consiguiente, los mapas de la corteza sensorial no representan el cuerpo en proporción real. Las zonas con mayor representación cortical son aquellas partes del cuerpo que desempeñan un papel fundamental en la discriminación táctil y de las que se debe tener información sensorial precisa.

Paul Bach-y-Rita fue uno de los primeros investigadores que puso en tela de juicio la afirmación preponderante a mediados del siglo XX referente a que las diferentes áreas del cerebro humano se encuentran tan especializadas que nunca serían capaces de asumir las funciones de otras. De esta forma, a finales de la década de 1970, Bach-y-Rita et al. publicaron un trabajo en la revista *Nature* que parecía romper muchas barreras y dogmas en la biología preponderante en la época. Los autores mostraban un artilugio que posibilitaba que ciegos de nacimiento pudieran ver. Se trataba de una gran cámara conectada a un aparato que recogía la información visual del entorno y la enviaba a unos estimuladores que se encontraban en una lámina metálica adherida al respaldo de la silla donde se sentaba la persona ciega, de tal forma que la piel de la espalda de la persona quedaba en contacto con los estimuladores. La información visual recogida por la cámara hacía vibrar los estimuladores que tenía la persona ciega adheridos a su espalda y provocaba una estimulación táctil en función de la imagen captada. Mediante este artilugio, las personas eran capaces de distinguir objetos, reconocer caras de personas, etcétera. A medida que los pacientes comenzaron a practicar con el aparato y se convirtieron en avezados usuarios de la máquina, consiguieron crearse una percepción en tres dimensiones del mundo que los rodeaba. Esto resultaba en cierta forma paradójico, ya que la cámara captaba el entorno en dos dimensiones y los pacientes se recreaban en un mundo tridimensional. Este experimento demostró que la visión tenía lugar en el cerebro y no en los ojos. Se trataba de personas que podían *ver con sus espaldas*.

Debe tenerse presente que no sentimos las caricias con nuestra piel, como lo hacía María reconfortándose con la brisa del Cantábrico. Tampoco somos capaces de ver con nuestros ojos. Es nuestro cerebro el que se encarga de que seamos capaces de percibir una caricia, sentir un beso o podamos contemplar un atardecer. ¿Cómo puede el cerebro procesar la información sobre el tacto para construir imágenes? Imagínese a una persona ciega que sale a dar un paseo acompañada únicamente de su bastón, mediante el cual la persona se guía en el entorno. Con la punta del bastón va tocando los objetos de forma continua de manera que le proporcionan información somatosensorial mediante los receptores de la mano. Usando esta información que le suministra la mano, la persona es capaz de guiarse en la calle, ya que construye un espacio mental tridimensional de cómo se encuentran dispuestos los elementos del contexto.

En el caso del experimento de Bach-y-Rita, la información facilitada por la cámara era mucho más rica que la de la mano de una persona ciega que mueve su bastón para orientarse, ya que dependía directamente de la imagen que captaba. El cerebro de los pacientes ciegos de Bach-y-Rita debía descodificar la información táctil de los vibradores para poder componer las percepciones visuales. De esta forma, la corteza que procesa la información del tacto ha de ajustarse y acomodarse a la información nueva proporcionada por la máquina. Esta adaptación apunta a que el sistema nervioso humano es modificable y que la organización funcional de la corteza no es inmutable y puede cambiar. Los sistemas sensoriales se pueden reorganizar, y llegar a posibilitar que las personas ciegas *vieran con su espalda*.

Estos autores sugirieron, en la época en la que se desarrolló este trabajo, que la reorganización sensorial debía implicar que la información somatosensorial (es decir, aquella originaria del sentido del tacto y enviada para procesarse en la corteza somatosensorial) se recondujera a la corteza encargada de procesar la información visual. Para contrastar empíricamente esta hipótesis, el equipo de Álvaro Pascual-Leone empezó a estudiar qué sucedía en el cerebro de los ciegos que leían mediante el sistema Braille. No quedaba claro si lo que posibilitaba que una persona invidente pudiera leer con sus dedos era un aumento del mapa sensorial del tacto inducido por una reorganización en la corteza sensorial, o por modificaciones plásticas en la corteza visual. Para ello, Pascual-Leone inactivó de forma temporal la corteza visual de los invidentes, mediante la inducción de una corriente en su cerebro usando un campo magnético (a través de la estimulación magnética transcraneal). Los pacientes fueron incapaces de leer con el método Braille después de la inactivación de la corteza visual. Este hallazgo sugería que la corteza visual se estaba utilizando para procesar la información táctil procedente de los dedos de los pacientes invidentes cuando leían con el método Braille.

¿Qué sucedería si de repente no tuviéramos información visual de nuestro entorno? Se invita al lector a que haga lo siguiente: que coja un paño oscuro y se vende fuertemente los

ojos, asegurándose de que no llega brillo o destello alguno; a continuación, debe sentarse cómodamente en una silla, relajarse lo más posible y prestar atención a lo que sucede a su alrededor. Al cabo de un tiempo, empezará a sentir que el resto de las modalidades sensoriales empiezan a potenciarse. ¿No se ha preguntado el lector por qué en ocasiones cerramos los ojos cuando llevamos a cabo una determina acción que, a pesar de ser relativamente automática en su ejecución, implica una motricidad fina? Cuando hacemos esto, sentimos que realizamos la tarea con mejor precisión. ¿Por qué hacemos esto? Lo primero que debe tenerse presente es que la vista resulta ser uno de los sentidos más fuertes y poderosos en el ser humano. La tendencia natural de la corteza que se encarga de procesar la información visual (la que proviene de la retina) es analizar este tipo de información, aunque llegue en un estado deficiente, antes que encargarse de procesar otras modalidades como el tacto o la audición.

Un trabajo realizado por el equipo de Pascual-Leone desveló algunos aspectos importantes subyacentes al uso y desuso de la información visual. Los investigadores vendaron los ojos completamente a un grupo de personas voluntarias durante 5 días. La oscuridad que experimentaran estas personas debía ser completa, ya que cualquier destello o brillo activaría al sistema visual. Se trataba de bloquear durante 5 días el procesamiento visual del entorno. Lo que sucedió llamó la atención de la comunidad científica y de muchos medios de comunicación. Tras este período de ausentismo visual experimentado, Pascual-Leone observó, al analizar la corteza de las personas, que la región encargada de procesar la información visual (corteza visual) comenzaba a recibir y procesar información de otras modalidades sensoriales, por ejemplo, la información táctil procedente de las manos de los voluntarios, como sucedía con los invidentes que eran capaces de leer mediante el uso del Braille. Esto demostraba la capacidad del cerebro para reorganizarse cuando se produce algún cambio en los estímulos del entorno de la persona. No obstante, lo más extraordinario fue que esto podía suceder a las pocas horas de esta privación sensorial y, de esta forma, la corteza visual podía procesar información auditiva y táctil. Por ejemplo, las personas que participaron en este experimento explicaron que cuando percibían un sonido, alguien los palpaba o se cambiaban de posición en el espacio, podían experimentar complejas percepciones visuales relacionadas con paisajes, caras, pequeñas figuras correteando, etcétera.

¿Qué sucedió al quitar las vendas a estas personas? Unas horas después de terminar con la privación sensorial, la corteza visual dejó de procesar la información auditiva y táctil, lo que puso de manifiesto la gran velocidad de la reorganización funcional que puede experimentar la corteza ante cambios estimulares en el entorno.

Hoy en día, el aparataje diseñado por Bach-y-Rita para ver con la espalda resulta ser mucho menos engorroso. De esta forma, la cámara, que inicialmente recordaba a una de esas cámaras de televisión, se ha convertido en una microcámara ensamblada en unas gafas especiales. Mientras que la plancha metálica, provista de los vibradores que se sujetaban a la espalda del paciente, se ha convertido en una fina laminilla de electrodos que adhieren a la lengua. Así, ahora los invidentes son capaces de ver con su lengua. ¿Qué es lo que sucede en el cerebro de una persona ciega que comienza a utilizar un conjunto de electrodos posicionados en su lengua para poder percibir visualmente el entorno que lo rodea? Mediante la utilización de diferentes técnicas de neuroimagen se ha podido comprobar que la información táctil captada por la lengua de estos pacientes termina siendo procesada por la corteza visual, en lugar de ser procesada por la somatosensorial, como correspondería a la información proveniente de esa parte del cuerpo.

CORTEZA DE ASOCIACIÓN

La corteza de asociación puede ser dividida en dos grupos claramente diferenciados: las áreas de asociación unimodal y las áreas de asociación multimodal o heteromodal.

Las áreas de asociación unimodal se encuentran adyacentes a las áreas sensoriales primarias y llevan a cabo un procesamiento más complejo de la información de dicha modalidad sensorial, normalmente integrando diferentes características del estímulo (p. ej., el color, el brillo, la forma, etc., en el sistema visual; el timbre, el tono, el volumen, etc., en el sistema auditivo). Las áreas de asociación unimodal suelen denominarse áreas sensoriales secundarias (Fig. 3-24).

Las neuronas en las áreas de asociación multimodal responden a múltiples modalidades sensoriales y modifican su respuesta en función de diferentes circunstancias. Se trata de neuronas que recogen información de otras modalidades sensoriales y de otras regiones cerebrales implicadas en otras funciones (p. ej., la atención y la memoria) y que parecen ser las responsables de las funciones cognitivas superiores.

El área somatosensorial secundaria se localiza en una parte del opérculo parietal, quedando oculta en su mayor parte en el surco lateral y probablemente extendiéndose hasta la ínsula. Esta área recibe información tanto del área somatosensorial primaria como de los núcleos ventral posterolateral y posteromedial del tálamo. Se trata de un área que está organizada somatotópicamente, aunque dicha organización es inversa a la de la corteza somatosensorial primaria. Las neuronas del área somatosensorial secundaria a menudo presentan campos receptivos bilaterales.

En el caso del sistema visual, de la corteza visual primaria (corteza estriada) se envía la información a la corteza visual de asociación (la corteza extraestriada). Ésta contiene varias regiones, cada una de las cuales está especializada para procesar la información visual relacionada con una característica (color, movimiento, profundidad, etc.) y presenta uno o varios mapas independientes del campo visual. El esquema del procesamiento de la información se da fundamentalmente de forma jerárquica, de manera que se analiza la información en una región y se envían los resultados a regiones que se encuentran por encima en la estructura jerárquica, para que lleven a cabo un análisis posterior. De esta forma, de la corteza visual primaria (V1) se envía la información a la región V2 (una región de la corteza extraestriada que se encuentra adyacente a V1). A partir de este punto, la corteza visual de asociación se divide en dos corrientes o vías: la corriente dorsal (región V7, región temporal superior medial, región temporal medial, área intraparietal lateral, área intraparietal ventral, área intraparietal anterior, área intraparietal media y área intraparietal caudal) y la corriente ventral (región V3, región VP, región V3A, región

V4d/V4v, región V8, complejo occipital lateral, área facial fusiforme, área de lugar parahipocámpica, área corporal extraestriada). La corriente dorsal termina en la corteza parietal posterior y se encarga fundamentalmente de la percepción de la localización espacial (atención visual, percepción del movimiento, percepción de la profundidad, control de los movimientos oculares y de las manos para la manipulación, etc.), mientras que la corriente ventral termina en la corteza temporal inferior y se encarga fundamentalmente de la percepción de la forma (reconocimiento de objetos, rostros y lugares, percepción del color, análisis de la forma, etcétera).

Con respecto a la corteza auditiva de asociación, el primer nivel está constituido por la denominada región del cinturón (que a su vez puede subdividirse en siete partes), que se ubica rodeando a la corteza auditiva primaria. Esta región recibe información tanto de la corteza auditiva primaria como del núcleo geniculado medial del tálamo. El nivel superior en la corteza de asociación auditiva está constituido por la denominada región del paracinturón. Esta región rodea a la región del cinturón y recibe información tanto de la región del cinturón como del núcleo geniculado lateral del tálamo. En general, pueden definirse dos corrientes o vías: una vía dorsal que termina en la corteza parietal posterior y una corriente ventral que termina en la región del paracinturón del lóbulo temporal anterior. Parece ser que la corriente dorsal se encuentra implicada en la localización del sonido, mientras que la ventral lo está en el análisis de los sonidos complejos.

La corteza piriforme es el principal destino de las proyecciones del bulbo olfatorio. Como ya se ha señalado, esta región cortical es análoga a la considerada corteza sensorial primaria en el caso de los sistemas somatosensorial, visual y auditivo. Por su parte, la corteza entorrinal sería análoga a la corteza de asociación sensorial. Es necesario tener presente que algunas neuronas de la corteza piriforme también envían proyecciones a la corteza orbitofrontal. De hecho, esta región representa la proyección neocortical principal de la corteza olfativa en tanto que recibe entradas directas desde las principales áreas olfativas, incluyendo la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal. A lo largo del capítulo 13 se hará una descripción más detallada de cómo se procesa en la corteza la información olfativa.

Con respecto al gusto, la corteza de asociación sensorial se encuentra en la corteza orbitofrontal caudolateral. Las neuronas de esta región parecen responder a combinaciones de estímulos gustativos, olfatorios, visuales y somatosensoriales.

> En algunas de las cortezas sensoriales secundarias también es posible distinguir mapas de representación topográfica de la información sensorial; no obstante, a medida que aumenta la distancia con respecto al área sensorial primaria, estos mapas resultan menos evidentes.

Las áreas de asociación multimodal se localizan fundamentalmente en dos grandes áreas en la corteza cerebral humana: la corteza de asociación parietooccipitotemporal (área que queda rodeada por la corteza visual, auditiva y somatosensorial primaria) y la corteza prefrontal. En ellas se genera una importante convergencia de información. Estas áreas se encargan de integrar las señales que les llegan. Muchas de estas señales provienen de los sistema sensoriales (sobre todo, de las cortezas sensoriales secundarias), aunque también les llega información de otras áreas de asociación, de la corteza motora y de algunas estructuras subcorticales, por ejemplo, algunos núcleos talámicos (como el dorsomedial, el lateral posterior y el pulvinar que, a su vez, reciben proyecciones de las mismas o diferentes áreas de asociación). En tanto que se produce esta confluencia de la información, estas regiones pueden poner en marcha una integración de nivel superior al procesamiento que llevan acabo las áreas sensoriales y motoras, y pueden convertirse, al mismo tiempo, en el nexo de unión entre la corteza motora y la sensorial.

Entre las distintas áreas de asociación multimodal se da un importante flujo de señales, tanto entre diferentes áreas de un mismo hemisferio como entre las áreas homólogas del hemisferio contralateral. La corteza de asociación parietal resulta de cardinal importancia en los procesos atencionales a estímulos complejos. Asimismo, como se analizará en el capítulo 14, esta región aporta las claves motivacionales y sensoriales en los movimientos dirigidos a un objetivo. Por su parte, la corteza de asociación prefrontal parece ser importante para el razonamiento y la toma de decisiones.

En el capítulo 15 se verá que la corteza prefrontal dorsolateral participa en la selección de la estrategia más adecuada para poner en marcha un movimiento en función de la experiencia y en la toma de decisión de iniciarlo. En el capítulo 25 se analizará el papel que desempeña la corteza de asociación prefrontal en el procesamiento de la información emocional y cómo este procesamiento puede estar relacionado con la toma de decisiones. En el capítulo 16 se describirá el papel que desempeña en relación a la memoria de trabajo. Con respecto a la corteza de asociación temporal, a pesar de que no parece tener una función unitaria tan clara como las anteriores, se ha vinculado con el procesamiento de orden superior de señales visuales y auditivas, con la atención y con el lenguaje.

> A las áreas de asociación multimodal les llega información de más de un sistema sensorial, principalmente a través de la corteza sensorial secundaria de cada sistema.

LÓBULOS FRONTALES Y SUS CONEXIONES

Además del procesamiento de la información sensoriomotora, se ha considerado tradicionalmente a los lóbulos frontales como la parte del cerebro subyacente a aquellos aspectos que definen y caracterizan a los seres humanos, como el lenguaje, la personalidad, la inteligencia, el pensamiento abstracto, las funciones ejecutivas, la cognición social, el control atencional, etc. En el ser humano los lóbulos frontales abarcan todo el tejido cortical anterior a la cisura de Rolando, comprendiendo aproximadamente el 20 % de toda la neocorteza.

> Se ha considerado tradicionalmente a los lóbulos frontales como la sede de las funciones cognitivas superiores.

Tradicionalmente, la corteza frontal se ha dividido en tres grandes zonas, que, en sentido caudal-rostral, son: la corteza motora, la corteza premotora y la corteza prefrontal. No obstante, desde el punto de vista funcional, esta clasificación se complica porque las áreas corticales que intervienen en el control motor no únicamente se restringen a las áreas motoras propiamente dichas (área motora primaria y áreas premotoras), sino que también incluyen áreas de asociación de la corteza frontal (la corteza prefrontal dorsolateral) e incluso de la corteza parietal (corteza parietal posterior) (Fig. 3-25).

Corteza y control motor

La visión, la audición y los receptores situados en la superficie corporal informan de la situación de los objetos en el espacio y del propio cuerpo con respecto a los objetos. La musculatura y las articulaciones, así como el sentido del equilibrio (sistema vestibular), informan de la longitud y tensión de los músculos y de la posición del cuerpo en relación con el espacio. Tal como se verá en el capítulo 14, el sistema motor utiliza esta información para seleccionar la respuesta apropiada y para llevar a cabo los ajustes necesarios mientras se realiza el movimiento. Las órdenes motoras se elaboran en la corteza motora y llegan a las neuronas que se encargarán de enviar la información a los músculos por medio de diferentes vías de conexión. Si se desea mover un dedo de la mano, primero se deberá planificar el movimiento en la corteza con respecto a qué se va a mover, cómo y cuándo se llevará a cabo ese movimiento. Después se enviará desde la corteza la orden de movimiento y se codificará la fuerza de la contracción muscular y la dirección de los movimientos durante su ejecución.

Dentro de las áreas corticales que intervienen en el control motor, es posible distinguir dos grupos claramente diferenciados: las áreas de asociación y las áreas motoras propiamente dichas. Con respecto a las áreas de asociación, en el control motor intervienen una región de la corteza prefrontal (la corteza prefrontal dorsolateral) y otra de la corteza parietal (la corteza parietal posterior). Con respecto a la corteza parietal posterior (áreas 5, 7, 39 y 40), se ha visto que pacientes con lesiones en la corteza parietal posterior pueden sufrir alteraciones de la capacidad visuoperceptiva que implican dificultades en la descripción e identificación de las características espaciales de los objetos, en su representación mediante dibujos y en la construcción de estímulos a partir de piezas (*apraxia constructiva*). Asimismo, cuando la lesión se asocia al lóbulo parietal posterior derecho (*síndrome de negligencia contralateral* o *negligencia espacial*, descrito en el Recuadro 2-2) el paciente olvida el espacio y el lado del cuerpo opuesto a la lesión, apareciendo una acusada dificultad para responder a estímulos auditivos, somatosensoriales y visuales localizados en el lado izquierdo del paciente (izquierda egocéntrica). De forma añadida, algunos pacientes tampoco pueden responder a la región izquierda de los objetos, con independencia de que éstos se encuentren localizados, o no, en el campo visual del paciente.

Se analizarán a continuación algunos aspectos críticos de la implicación de la corteza parietal posterior en relación con la información que aporta antes de que pueda iniciarse un movimiento de forma eficaz. Al respecto, puede decirse que esta región cortical proporciona las claves motivacionales y sensoriales para llevar a cabo movimientos dirigidos a un blanco. Cuando se realiza un movimiento, el sistema nervioso necesita tener información sobre la posición de las diferentes partes del cuerpo y sobre la localización de los objetos con los que el cuerpo va a establecer contacto. Para integrar estos dos tipos de información y dirigir la atención, parece ser de crítica importancia la implicación de la corteza parietal posterior. Las áreas visuales, somatosensoriales, auditivas y vestibulares envían información a esta región de la corteza parietal acerca de la posición del cuerpo y la situación espacial de los objetos del entorno. Además, la corteza parietal posterior también procesa información sobre el estado motivacional de la persona, de manera que dicha región aporta las señales motivacionales que son requeridas en la ejecución de los movimientos (p. ej., cuando se tiene que realizar una determinada conducta –como apretar una palanca– para obtener un determinado refuerzo, por ejemplo comida cuando la persona está hambrienta). Gran parte de la información de la corteza parietal posterior se envía a la corteza prefrontal dorsolateral, al campo ocular frontal y a la corteza motora secundaria (Fig. 3-26).

> La corteza parietal posterior aporta las claves motivacionales y sensoriales en los movimientos dirigidos a un objetivo.

La corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46) recibe proyecciones de la corteza parietal posterior y envía proyecciones al campo ocular frontal, al área motora suplementaria, a la corteza premotora y a la corteza motora primaria. Esta área de asociación cortical parece ser crítica en relación con la selección de la estrategia óptima para llevar a cabo el movimiento en función de la experiencia y, posiblemente, para la toma de

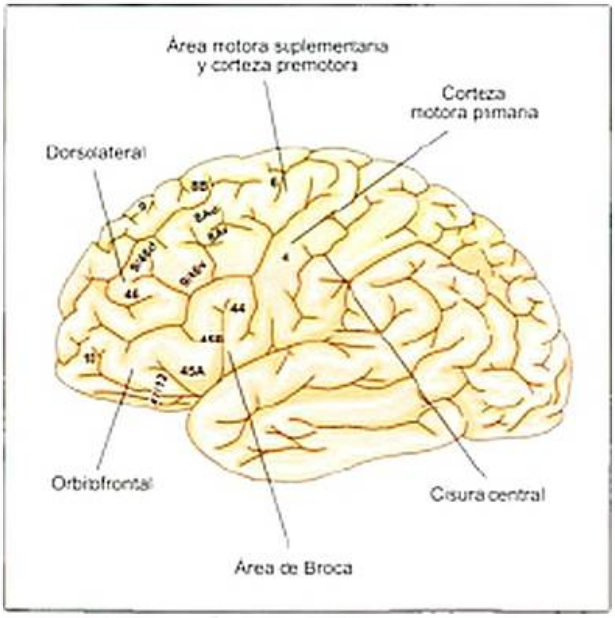


Figura 3-25. Representación de las diferentes áreas que componen la corteza frontal.

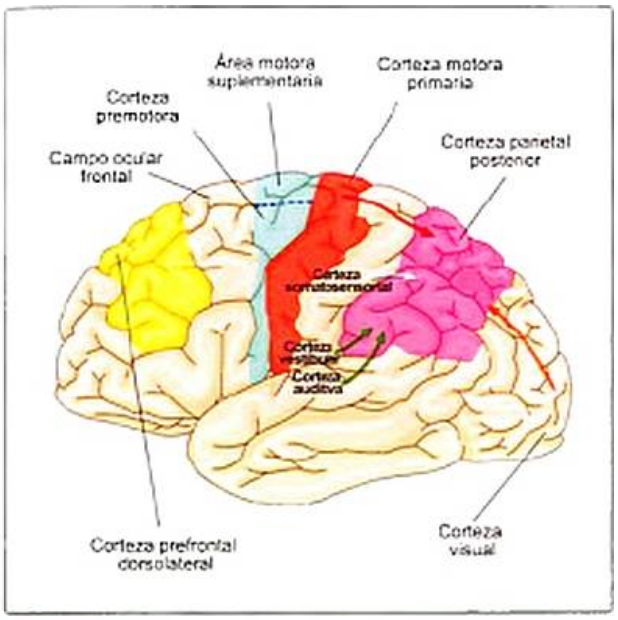


Figura 3-26. Flujo de señales desde la corteza sensorial a la corteza parietal posterior. De las áreas sensoriales primarias (somatosensorial, visual, auditiva y vestibular) se envía información a la corteza parietal posterior (áreas 5, 7, 39 y 40). Esta región cortical del lóbulo parietal también recibe información de la corteza motora primaria y de la corteza cingular (esta última no se representa en la figura).

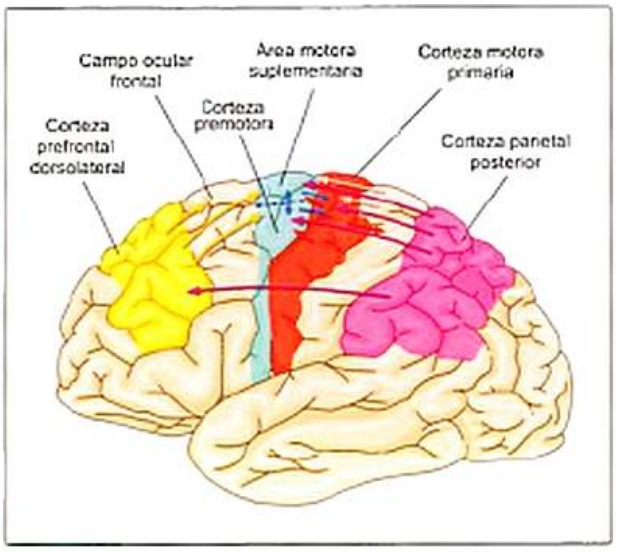


Figura 3-27. El flujo de información procedente de las áreas sensoriales primarias a las áreas de asociación parietal posterior y prefrontal dorsolateral continúa con las áreas premotoras y el área motora primaria. La corteza prefrontal dorsolateral recibe información de la corteza de parietal posterior. Esta última también proyecta a la corteza motora primaria y a las áreas premotoras (área motora suplementaria y corteza premotora). Por su parte, el flujo de señales procedentes de la corteza prefrontal dorsolateral se dirige fundamentalmente a las áreas premotoras y al campo ocular frontal. El área motora suplementaria y la corteza premotora se encuentran conectadas entre sí y envían un gran flujo de señales hacia la corteza motora primaria. Desde el área motora primaria también se envían señales al área motora suplementaria y a la corteza premotora. El área somatosensorial primaria envía información a la corteza motora primaria y a las áreas premotoras. Las diferentes regiones de las regiones motoras de cada hemisferio proyectan mediante el cuerpo calloso a las regiones homólogas del hemisferio contralateral, exceptuando las regiones en las que quedan representadas las zonas más distales de las extremidades, probablemente para posibilitar una mayor autonomía en el momento de llevar a cabo tareas específicas que impliquen gran precisión.

decisión de ponerlo en marcha transmitiendo las señales adecuadas a las regiones premotoras (aunque algunos autores sugieren que la decisión de iniciar un movimiento voluntario se podría producir sobre la base de la interacción entre la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior). A partir de la información que recibe de la corteza parietal posterior, la corteza prefrontal dorsolateral interviene en el análisis de los objetos del entorno y en el inicio de la puesta en marcha de movimientos voluntarios hacia ellos (Fig. 3-27). Para ello, esta región de asociación cortical parece comparar las estrategias utilizadas por el individuo en acontecimientos previos, seleccionando la más adecuada para poder poner en marcha el movimiento de una manera certera.

> La corteza prefrontal dorsolateral participa en la selección de la estrategia más adecuada para poner en marcha un movimiento en función de la experiencia y en la toma de decisión de iniciarlo.

Con respecto a la corteza motora secundaria o a las áreas premotoras (área o lateral, superior y medial), se distinguen dos zonas: una lateral (la corteza premotora) y otra superior y medial (el área motora suplementaria). La corteza prefrontal dorsolateral envía instrucciones generales a las regiones de la corteza motora secundaria para que éstas participen en la programación y planificación de patrones específicos de movimientos. Concretamente, la corteza premotora parece tener una importancia crucial en la programación y la planificación motoras, en particular de los movimientos evocados por estímulos externos. Estudios de neuroimagen han mostrado que esta región cortical se activa cuando la persona lleva a cabo un movimiento guiado por un estímulo externo (p. ej., un sonido), mientras que permanece inactiva en ausencia de dicha estimulación externa, a pesar de que se realice el movimiento. Estudios en primates parecen sugerir que la función en el control motor de la corteza premotora podría ser anticipatoria del propio movimiento, teniendo como finalidad la preparación de la corteza motora primaria para dicho movimiento. El área motora suplementaria también participa en la programación y en la planificación motora, siendo importante para la coordinación de movimientos complejos, por ejemplo, la coordinación bimanual (Fig. 3-28).

En estudios con primates se ha comprobado que la estimulación eléctrica tanto de la corteza premotora como del área motora suplementaria provoca movimientos complejos. Por su parte, estudios de neuroimagen han mostrado que la actividad cerebral de la corteza motora secundaria aumenta cuando la persona se imagina a sí misma planificando o llevando a cabo un conjunto específico de movimientos. Al respecto, se ha podido comprobar que la actividad tanto de la corteza premotora como del área motora suplementaria y de

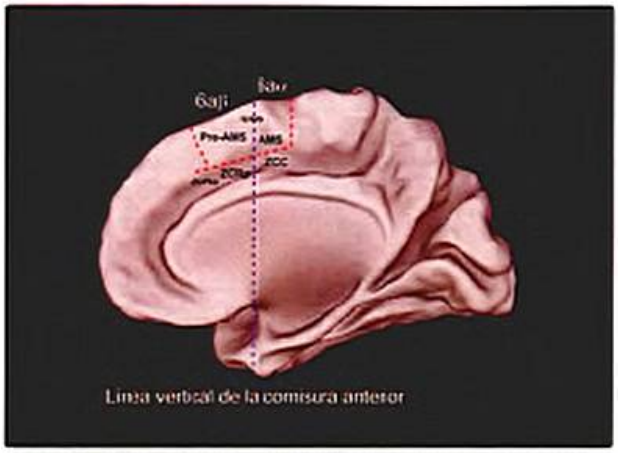


Figura 3-28. Diferentes estudios en primates han puesto de manifiesto la existencia de al menos siete regiones en la corteza motora secundaria: dos áreas motoras suplementarias, dos áreas premotoras (una ventral y otra dorsal) y tres áreas motoras en la corteza cingulada. Estudios de neuroimagen sugieren que esta estructura es similar en el ser humano, dado que hay evidencias que apoyan a la subdivisión tanto de la corteza premotora como del área motora suplementaria y la existencia de diversas áreas motoras en la circunvolución cingular. Por ejemplo, en el ser humano se habla del complejo motor suplementario. Se representa la superficie medial del cerebro humano, mostrando el complejo motor suplementario, compuesto por: el área motora suplementaria (AMS), localizada caudalmente; el campo ocular frontal suplementario (COS), localizado en el medio, y el área motora presuplementaria (pre-AMS), localizada rostralmente. El AMS ocupa el área mesial 6aα, mientras que el pre-AMS se localiza en el área mesial 6aβ. Ventralmente al complejo motor suplementario se ubican las áreas motoras cinguladas: la zona cingulada rostral anterior (ZCRa), la zona cingulada rostral posterior (ZCRp) y la zona cingulada caudal (ZCC).

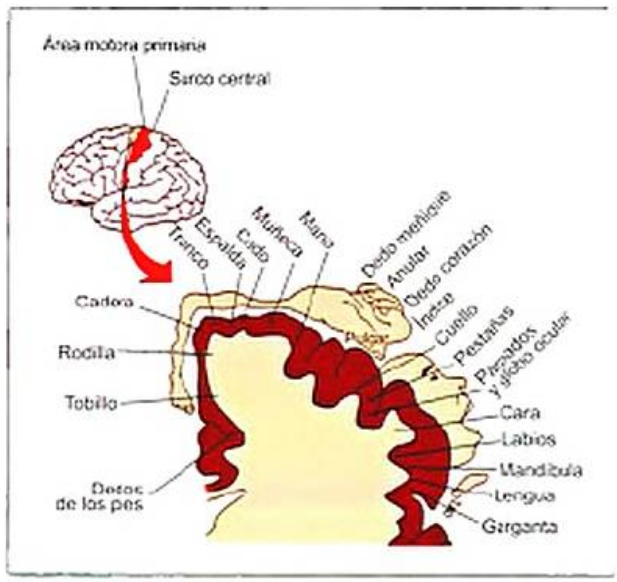


Figura 3-29. Organización topográfica de la corteza motora primaria.

las áreas motoras cinguladas aumenta cuando los participantes imaginan que alcanzan y cogen un objeto determinado.

En el ser humano, la corteza premotora linda con el área 44, la que –junto con el área 45 que queda más rostral y con zonas adyacentes del hemisferio izquierdo– forma parte del sistema perisilviano anterior del lenguaje. Como se verá en el capítulo 19, este sistema parece especializado en la secuenciación de los fonemas para formar palabras y en la secuenciación de las palabras para formar frases, es decir, en la sintaxis del lenguaje. Estaría implicado tanto en aspectos de producción como de comprensión, especialmente cuando esta última depende de la estructura sintáctica de la frase (p. ej., frases en pasiva).

Las áreas prematoras participan en la programación y la planificación motoras.

El área motora primaria (área 4) participa en el inicio del movimiento y en la elaboración de las órdenes motoras referentes a cómo y en qué momento se tienen que mover los diferentes músculos para llevar a cabo el movimiento (Fig. 3-29). Como se ha señalado, las áreas premotoras envían un importante flujo de señales a la corteza motora primaria con el objetivo de prepararla para la ejecución del movimiento. Asimismo, la corteza somatosensorial del mismo hemisferio le envía proyecciones con la finalidad de proporcionarle información sensorial sobre la magnitud de los movimientos que se están llevando a cabo y sobre la contracción muscular. El cerebelo también le proporciona información importante para poder analizar los errores cometidos en los movimientos y, de esta forma, modificarlos.

El mapa motor representado en la corteza motora primaria también resulta desproporcionado como el mapa de la corteza somatosensorial. De esta forma, la musculatura utilizada en tareas que requieren un control muy fino ocupa mucho más espacio que la representación de la musculatura, que requiere un control motor relativamente menos preciso.

Al igual que sucede con la corteza sensorial, la representación tampoco es fija ni inmutable: puede variar con la experiencia o después de una lesión del tejido. En la década de 1990, Sanes et al. seccionaron las neuronas motoras que controlan los músculos de los bigotes de la rata (vibrisas). Tiempo después de la intervención, al activar la región de la corteza motora que antes de la lesión provocaba el movimiento de los bigotes, se inducía el movimiento de la cara.

Imagínese un paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular. Durante unos breves momentos su cerebro se ha quedado sin oxígeno y eso ha dañado la región de la corteza sensorial responsable de recibir y procesar la información proveniente del brazo izquierdo. Para llevar a cabo un movimiento determinado, es necesario recibir información sensorial sobre la posición del cuerpo en relación con el espacio, el estiramiento de los músculos, la situación de las articulaciones, etc. Este paciente, después del episodio, será incapaz de mover su brazo izquierdo debido a que no recibirá la información sensorial necesaria para llevar a cabo el movimiento. Para intentar solventar este grave problema clínico, el equipo de Edward Taub puso en marcha un procedimiento experimental en monos hace más de 30 años. La investigación consistía en seccionar los nervios sensoriales que llevan la información de uno de los brazos del primate y en inmovilizar el brazo intacto con un cabestrillo. La hipótesis de Taub era que

los pacientes que habían sufrido este tipo de episodios no se recuperaban debido a que utilizaban el brazo intacto, lo que imposibilitaba la aparición de los mecanismos plásticos que reorganizarían funcionalmente el sistema. Y así fue, los monos terminaron moviendo los brazos a los que se les había seccionado los nervios que llevaban la información sensorial hacia la corteza. Este hallazgo sugería la presencia de programas motores autónomos en el cerebro, preparados para poner en marcha de forma voluntaria los movimientos del brazo desdiferenciado. Si no hubiera plasticidad en el cerebro, la reorganización funcional de la corteza sensorial y motora sería difícilmente explicable.

En la década de 1990, el equipo de investigación de J. K. Chapin llevó a cabo una investigación para intentar *leer el pensamiento* de un grupo de ratas. Estos investigadores enseñaron una tarea muy concreta a los animales que se encontraban privados de líquido y, por lo tanto, altamente motivados para buscar agua. La tarea consistía en implementar el modelamiento de la conducta de los animales por aproximaciones sucesivas, de tal forma que llegarán a aprender que apretando una palanca, ubicada en la cámara donde se encontraban, podían obtener agua. Lo novedoso de la situación experimental fue que en la corteza motora de las ratas se habían implantado electrodos que recogían la información de un conjunto de neuronas implicadas en la programación y organización de los movimientos voluntarios. La información recogida por los electrodos era enviada a un ordenador para su posterior análisis. La idea era que el ordenador llegara a reconocer qué patrón de activación se daba en las neuronas motoras cuando la rata iba a mover la palanca. El caso es que una vez que estuvo instaurada de forma estable la conducta de presión de la palanca para obtener agua, los investigadores desconectaron la palanca del sistema, de tal forma que por mucho que apretara la rata no saldría ni una gota de agua por el dispositivo que la administraba en el interior de la jaula. Lo que querían hacer los investigadores era instruir a la rata para que cuando pensara en mover la palanca recibiera el agua sin necesidad de recurrir a ésta. Para ello, conectaron el dispensador de agua al ordenador, que tenía registrado el patrón neural característico de las neuronas motoras cuando la rata quería apretar la palanca para obtener agua. De esta forma, cada vez que la rata quería obtener agua, sólo tenía que pensar en apretar la palanca. Éste fue el primer experimento llevado acabo por estos autores en relación con la detección de patrones de actividad neural subyacente a conductas específicas. Posteriormente llevaron a cabo tareas motoras muy complejas con primates no humanos. Estos investigadores colocaron un grupo de electrodos en la corteza motora de una mona y registraron los diferentes patrones de actividad neural que se daban en esta región de la corteza cuando el animal movía con su mano una palanca a la izquierda o lo hacía a la derecha. La información registrada por los electrodos sirvió para conocer cuál era el patrón de actividad de las neuronas motoras del animal cuando éste quería mover la palanca hacia la derecha y cuál era el patrón cuando lo quería mover hacia la izquierda. La información del ordenador se enviaba inmediatamente a otro ordenador que se encontraba a aproximadamente 1.000 km de distancia. Este segundo ordenador estaba conectado a un brazo robótico, de manera que cuando la mona pensaba en mover la palanca hacia la derecha, el brazo robótico la movía hacia la derecha. Cuando la mona pensaba en moverla hacia la izquierda, el brazo robótico, ubicado a 1.000 km de distancia, la movía a la izquierda.

En 2006, Hochberg et al. publicaron un impactante trabajo en la prestigiosa revista británica *Nature*. En ella se describía el caso de un individuo que había sufrido una grave lesión que lo había dejado paralizado de las cuatro extremidades. Estos investigadores implantaron quirúrgicamente un grupo de 96 microelectrodos en la corteza motora. La idea era registrar la información del patrón de actividad que mostraban las neuronas motoras cuando el individuo quería mover el cursor de un ordenador. Una vez identificado dicho patrón, podría utilizarse para llevar a cabo diferentes acciones en el ordenador. Después de horas de práctica, el paciente fue capaz de mover el cursor del ordenador sólo con su pensamiento. Incluso podía llevar a cabo tareas como abrir un correo electrónico o modificar los dispositivos de audio y video conectados a la computadora.

> El mapa motor representado en la corteza motora primaria puede variar como resultado de la experiencia.

Corteza prefrontal

El concepto de corteza prefrontal procede de las observaciones de Clinton Woolsey y Jersey Rose de los lóbulos frontales de diferentes especies de mamíferos. Estos autores comprobaron que los lóbulos frontales recibían proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo.

En primates, la corteza prefrontal puede dividirse anatómicamente en tres grandes regiones:

- La corteza prefrontal dorsolateral.
- La corteza prefrontal orbital (inferior).
- La corteza frontal medial.

El desarrollo ontogenético del sistema nervioso sigue un curso diferencial para diversas estructuras y regiones corticales. Por ejemplo, se ha comprobado que la amígdala madura en etapas tempranas del desarrollo, mientras que la corteza prefrontal lo hace en épocas mucho más tardías. A medida que madura la corteza prefrontal, el individuo empieza a adquirir una serie de competencias relacionadas con la capacidad de inhibición de respuestas no apropiadas, el razonamiento abstracto, el cambio del foco atencional de un estímulo a otro, etc. En 2008, Whittle et al. encontraron en el cerebro de adolescentes que el volumen de la corteza prefrontal derecha estaba relacionado negativamente con las conductas agresivas, mientras que el volumen de la amígdala lo estaba positivamente. Trabajos llevados a cabo a finales de la década de 1990 sugerían que aumentos en la actividad de la amígdala se relacionaban con la puesta en marcha de emociones negativas (entre ellas, la agresividad), mientras que una disminución en la actividad de la corteza prefrontal se relacionaba con una

disminución de la capacidad de la persona para inhibir la actividad de la amígdala y, de esta forma, ejercer un control sobre la puesta en marcha de las reacciones emocionales (v. cap. 25).

Anatomía funcional de la corteza orbitofrontal: corteza prefrontal ventromedial y corteza orbitofrontal lateral

La corteza orbitofrontal ocupa la superficie ventral de la parte frontal del encéfalo. Se halla dentro de la zona de la corteza prefrontal que recibe proyecciones del núcleo medial magnocelular del tálamo dorsomedial (v. fig. 3-25). Esto contrasta con las áreas de la corteza prefrontal que reciben proyecciones de otras regiones del tálamo dorsomedial. Por ejemplo, la corteza prefrontal dorsolateral (área 46/9 de Brodmann) recibe proyecciones de la región lateral parvocelular del núcleo dorsomedial, mientras que los campos oculares frontales (área 8 de Brodmann) reciben proyecciones de la región paralamelar del núcleo dorsomedial del tálamo. Los análisis citoarquitectónicos del cerebro humano y del cerebro de primates no humanos llevados a cabo originalmente por Brodmann incluían tres áreas para definir la corteza orbitofrontal: las áreas 10, 11 y 47. Lamentablemente, los análisis llevados a cabo por Brodmann no investigaron en detalle toda la corteza orbitofrontal. Además, su descripción no era consistente entre las especies estudiadas. Posteriormente, en la década de 1940, estudiando el cerebro de primates no humanos, Walker encontró que la corteza orbitofrontal era mucho menos homogénea de lo que Brodmann había especificado en sus análisis. Walker propuso una división de la corteza orbitofrontal del macaco cangrejero (*Macaca fascicularis*) en cinco áreas diferentes: las áreas 10, 11, 12, 13 y 14. Las áreas 12 y 13 de Walker ocupaban la superficie lateral y orbital medial, respectivamente, mientras que el área 14 se ubicaba en la convexidad ventromedial cercana a la circunvolución recta. En una posición más anterior, el área 10 ocupaba el polo frontal, mientras que el área 11 ocupaba la superficie orbital anterior restante. Walker no incluyó en su mapa el área 47 del mapa de Brodmann del cerebro humano. En la década de 1990, Petrides y Pandya intentaron reconciliar las incongruencias acaecidas hasta el momento entre la citoarquitectura de los mapas del cerebro humano y del cerebro de primates no humanos. Estos autores etiquetaron las regiones laterales de la circunvolución orbitofrontal como áreas 47/12. Después de esta clasificación, se llevaron a cabo diversas subdivisiones teniendo presentes diferentes técnicas inmunohistoquímicas.

La corteza orbitofrontal recibe conexiones de las cinco modalidades sensoriales: el gusto, el olfato, la vista, la audición y el sentido somatosensorial. Asimismo, recibe información sensorial visceral. Todas estas entradas de información sensorial hacen de la corteza orbitofrontal la región polimodal por antonomasia, con la posible excepción de las regiones rinales del lóbulo temporal. La corteza orbitofrontal también presenta conexiones recíprocas con otras estructuras cerebrales, como la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo, el estriado, la sustancia gris periacueductal, la ínsula y los opérculos, la corteza cingulada y la corteza prefrontal dorsolateral. En definitiva, en cuanto a su conectividad neuroanatómica, la corteza orbitofrontal está emplazada en una posición que le permite integrar la información para modular la conducta por medio de los sistemas motores y viscerales. Debido a ello, esta región de la corteza desempeña un papel importante en las redes neurales implicadas en el procesamiento de la información emocional (p. ej., mediante sus conexiones directas con la amígdala basolateral).

> Por sus conexiones con regiones de la corteza frontal y otras estructuras cerebrales, la corteza orbitofrontal contiene información de la planificación conductual frontal y del procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas.

Corteza prefrontal dorsolateral

Como se ha señalado, la corteza prefrontal dorsolateral recibe su principal entrada de información de la corteza parietal posterior, así como del surco temporal superior. Estas conexiones son recíprocas. Además, la corteza prefrontal dorsolateral presenta extensas conexiones con otras regiones cerebrales sobre las que también proyecta la corteza parietal posterior, por ejemplo, el colículo superior, los ganglios basales y la corteza cingulada.

Con respecto al control motor, se ha señalado anteriormente que la corteza prefrontal dorsolateral ayuda a seleccionar la estrategia que resulta más adecuada para poner en marcha el movimiento en función de la experiencia previa que tiene la persona. Asimismo, esta área de asociación parece participar en la toma de decisión de iniciar el movimiento.

En el capítulo 25 se explicará cómo los dilemas morales personales generan una activación de la corteza prefrontal dorsolateral por medio de la corteza cingulada anterior. La corteza prefrontal dorsolateral podría ser una estructura crítica para iniciar el discernimiento entre factores racionales y factores emocionales a la hora de tomar una decisión sobre la acción que se ha de llevar a cabo.

Por otro lado, las investigaciones realizadas hasta la actualidad indican que el control ejecutivo del procesamiento de la información y del mantenimiento temporal de la información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo cuando ya no existe en el entorno depende de una red que engloba diferentes regiones cerebrales. Los estudios neuropsicológicos, electrofisiológicos y de neuroimagen funcional, tanto en seres humanos como en otras especies, indican que la corteza prefrontal desempeña un papel crítico en el funcionamiento de esta red y, por lo tanto, en la memoria de trabajo y en la organización y el control ejecutivo de la conducta. Como ya se ha señalado, es necesario tener presente que la corteza prefrontal ocupa aproximadamente una tercera parte del total de la neocorteza y está comunicada prácticamente con todas las regiones corticales y subcorticales, lo que provoca que tenga una posición única para monitorizar y manipular los diferentes procesos cognitivos.

Tal como veremos en el capítulo 27, el concepto de funciones ejecutivas describe un conjunto de procesos cognitivos superiores, como la resolución de problemas, la planificación mental, la inhibición de conductas, el control de las acciones, etc., siendo

la función principal del sistema ejecutivo la monitorización cognitiva de procesos y su regulación en función de las demandas ambientales. Por su parte, la memoria de trabajo constituye un almacén de información limitado y dinámico imprescindible para el correcto funcionamiento de las funciones cognitivas superiores mediadas por la corteza prefrontal (v. cap. 16).

La corteza prefrontal dorsolateral permite mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información, de manera que pueda ser utilizada en función de las demandas del medio (v. Material web. Contenido complementario. Corteza prefrontal dorsolateral: percepción e interferencia emocional). Esto ayuda a proporcionar al individuo un sentido de continuidad a lo largo del tiempo, fundamentando la experiencia inmediata consciente que tiene del entorno en relación con su presente psicológico. Parece ser que este tipo de mantenimiento y manipulación activa de la información interactúa de forma directa con el procesamiento de los sucesos conscientes y con la atención selectiva (v. cap. 15). Algunos autores sugieren que la cognición consciente coordina este tipo de procesamiento de la información. Otras hipótesis barajan la posibilidad de que gracias a este procesamiento son posibles las experiencias conscientes. También se ha sugerido que esta capacidad limita el procesamiento indiscriminado de toda la información que llega al individuo, concediendo un trato especial a las pequeñas porciones de información que son necesarias para la implementación de las conductas dirigidas a un fin determinado, salvaguardando a la persona de las interferencias de la información irrelevante. De todas formas, lo que no parece haber duda es que este tipo de procesamiento tiene una capacidad y una duración limitadas.

> La corteza prefrontal dorsolateral desempeña un papel crítico en el mantenimiento y la manipulación activa de la información.

La posibilidad de mantener y manipular la información de una forma activa durante su adquisición puede resultar de gran importancia para el aprendizaje. Experimentos realizados con primates no humanos han puesto de manifiesto la importancia de la corteza prefrontal dorsolateral en el aprendizaje, utilizando tareas de respuesta demorada. Las lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral provocan un deterioro intenso en la realización de este tipo de tareas, que es proporcional al tiempo de demora (a mayor demora, mayor deterioro). Se ha podido comprobar que el déficit encontrado en el aprendizaje de estas tareas no puede explicarse por alteraciones en la formación de asociaciones entre estímulos ni por pérdidas de la capacidad de reconocimiento de los objetos presentados durante los ensayos de aprendizaje.

El grupo de Fuster (1997) registró la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral mientras los primates no humanos llevaban a cabo una tarea demorada con colores. Estos autores demostraron que las neuronas de esta región cortical mostraban una actividad persistente y sostenida durante el periodo de demora. Esta actividad permanecía hasta que el sujeto experimental realizaba la respuesta. Investigadores del grupo de Goldman-Rakic descubrieron que la cantidad de actividad neural sostenida mostrada durante el periodo de demora por las neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral predecía si la tarea se aprendería o no. De este modo, cuando la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral durante el periodo de demora era débil, el olvido de los estímulos resultaba mayor.

> Anatómica y funcionalmente es posible destacar que:
> - La corteza prefrontal dorsolateral parece estar implicada en el procesamiento de la información sobre localizaciones espaciales.
> - La región ventrolateral de la corteza prefrontal parece ser crítica para el procesamiento de la información no espacial sobre objetos, caras, palabras, etcétera.
> - La corteza prefrontal dorsolateral podría ser importante para la manipulación de la información.
> - La región ventrolateral de la corteza prefrontal podría ser importante para el mantenimiento de la información.

Diferentes trabajos que han utilizado técnicas de neuroimagen han revelado que la corteza prefrontal dorsolateral se activa cuando los participantes están intentando mantener la información relevante de la tarea de aprendizaje. Dicha actividad persiste durante los periodos de demora en diferentes tareas evaluadas utilizadas para analizar la memoria de trabajo de los individuos.

Otras regiones corticales y estructuras subcorticales también muestran una actividad similar durante tareas que implican periodos cortos de demora. Por esta razón, la corteza prefrontal parece formar parte de un sistema neural más complejo implicado en el mantenimiento y la manipulación activa de la información (v. cap. 16). Dicho sistema estaría estrechamente relacionado con las funciones ejecutivas. Algunos autores sugieren que la corteza prefrontal establece interacciones funcionales con el lóbulo temporal medial y con estructuras diencefálicas que resultan ser críticas para el aprendizaje. De este modo, la corteza prefrontal podría controlar la información que llega a estas estructuras para su codificación y posterior consolidación.

Se ha podido comprobar en diferentes estudios que la corteza prefrontal dorsolateral contribuye de una manera clara al aprendizaje de tipo explícito. Asimismo, contribuye al aprendizaje de tipo implícito cuanto esto requiere una secuenciación, organización y monitorización deliberada de la información.

> La corteza prefrontal participa tanto en el aprendizaje explícito como en el aprendizaje implícito.

> En el lenguaje se da un claro ejemplo de aprendizaje de tipo implícito. Frecuentemente, las reglas y regularidades de la gramática (incluso también el significado) son inferidas de forma inconsciente usando diferentes formas de aprendizaje implícito. La corteza prefrontal dorsolateral podría contribuir de una forma crítica a este tipo de aprendizaje.

> En definitiva, el control ejecutivo del procesamiento de la información y el mantenimiento temporal de la información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo cuando ya no existe en el entorno dependen de una red que engloba a diferentes regiones cerebrales. Dentro de esta red, la corteza prefrontal dorsolateral parece desempeñar un papel cardinal en la memoria de trabajo y en la organización y en el control ejecutivo de la conducta.

SUSTANCIA BLANCA

Hasta ahora en este capítulo se ha hecho hincapié en la organización de la sustancia gris cerebral. Llegados a este punto, cabría preguntarse sobre la estructuración de la sustancia blanca. En general, existen tres tipos de fibras en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales: las fibras comisurales, las fibras de asociación y las fibras de proyección. Las fibras comisurales (también denominadas comisuras), interconectan los hemisferios (Fig. 3-30). Se distinguen principalmente dos conjuntos de fibras, las que pertenecen al cuerpo calloso y las que conforman la comisura anterior. El cuerpo calloso es la comisura más extensa y une los dos hemisferios cerebrales por debajo de la cisura longitudinal. Parece ser que el cuerpo calloso está compuesto, aproximadamente, por unos 300 millones de axones mielínicos. Desde el punto de vista estructural, esta comisura se va abriendo al llegar a los hemisferios, formando la denominada radiación lateral del cuerpo calloso, en la que se distinguen un pico anterior denominado fórceps, la rodilla, el cuerpo, el esplenio o rodete y el fórceps posterior. Por su parte, la comisura anterior se localiza a nivel de la lámina terminal y comunica regiones específicas de los hemisferios cerebrales, sobre todo la zona inferior del lóbulo temporal y los bulbos olfatorios.

Otro tipo de fibras que se puede localizar en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales es el de las fibras de asociación (Fig. 3-31). Éstas están compuestas por axones que conectan regiones diferentes de la corteza cerebral pero dentro del mismo hemisferio. Dentro de las fibras de asociación se encuentran algunas cortas en forma de «U» que conectan circunvoluciones adyacentes. También existen diferentes haces de fibras que conectan regiones a diferentes distancias dentro del mismo hemisferio. Dentro de este tipo de fibras, por ejemplo, se ubican el fascículo unciforme (o uncinado), el fascículo longitudinal inferior, los fascículos arqueado y cingular, el fascículo longitudinal superior y el fascículo occipitofrontal superior.

El tercer gran componente de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales es el constituido por las fibras de proyección (Fig. 3-30). Como se ha señalado, la corteza establece interconexiones con diferentes estructuras subcorticales, troncoencefálicas y medulares. Estas fibras aferentes y eferentes discurren por lo que comúnmente se denominan fibras de proyección. En una localización dorsal, las fibras se distribuyen constituyendo la denominada corona radiada, mientras que en una localización más ventral lo hacen a través de un tracto denso denominado cápsula interna. La corteza establece proyecciones descendentes hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal. Aquí se distinguen: las fibras descendentes, que se originan en la corteza motora y que se dirigen a varios núcleos motores (p. ej., mediante el tracto corticobulbar); las fibras descendentes, que se originan en la corteza somatosensorial y se dirigen a núcleos sensoriales de relevo (como los núcleos de las columnas dorsales) o de los nervios craneales; las fibras que se dirigen al cerebelo a través de las proyecciones corticopontinas (ya que son los núcleos pontinos del tronco del encéfalo los que proyectan sobre el cerebelo), y las fibras que se originan en la corteza motora y en lóbulo parietal, las que en el bulbo forman las pirámides bulbares, para terminar

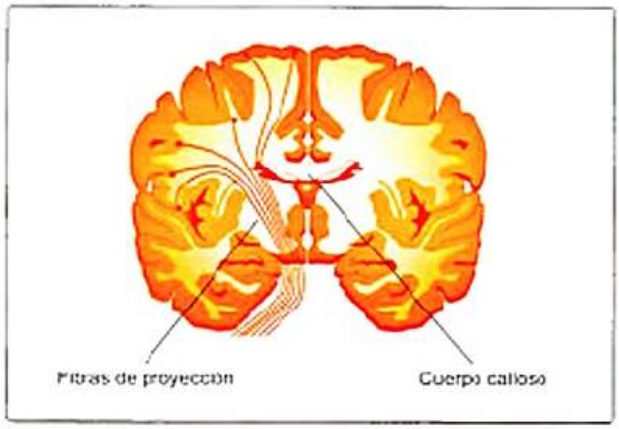


Figura 3-30. Representación del cuerpo calloso y de las fibras de proyección. Las fibras de proyección son aquellas que comunican la corteza cerebral con regiones más caudales del encéfalo y de la médula espinal. Entre éstas destacan la cápsula interna, la corona radiada y el fornix. Por otro lado, las fibras comisurales son las que conectan estructuras de ambos hemisferios cerebrales. Entre las comisuras interhemisféricas destacan el cuerpo calloso (representado en la figura) y la comisura anterior.

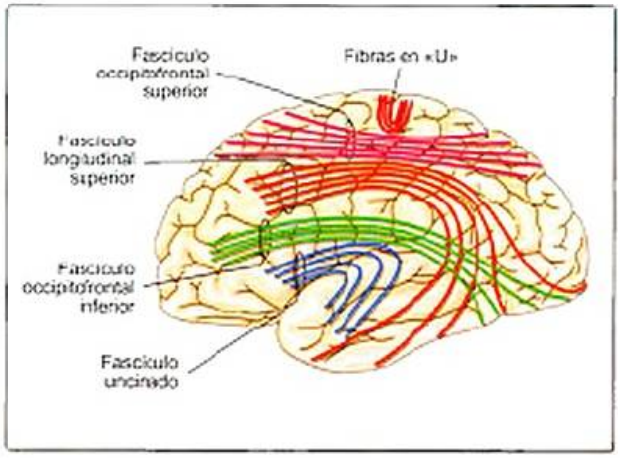


Figura 3-31. Representación de diferentes fibras de asociación cortical. Las fibras de asociación son aquellas que conectan regiones de la corteza cerebral dentro de un mismo hemisferio. Se encuentran fibras de tamaño considerable que comunican entre sí regiones corticales distantes y fibras de tamaño corto con forma de «U» que comunican entre sí circunvoluciones adyacentes. Nótese que a pesar de que se representen las fibras por encima de la corteza, la sustancia blanca queda por debajo de ésta. Se representan de esta forma para que se pueda seguir su trayectoria en relación con la corteza.

en la médula espinal (tracto corticoespinal lateral, que presenta los axones cruzados, y tracto corticoespinal ventral, cuyos axones no se cruzan en las pirámides bulbares). Se ha podido comprobar que la mayor parte de la corteza cerebral proyecta al estriado de una forma más o menos diferenciada (constituyen una excepción las áreas visual y auditiva primaria). Como se ha descrito antes en relación con las áreas funcionales de la corteza, cada área sensorial primaria proyecta a un área de asociación unimodal que integra información de sólo un tipo de modalidad sensorial. Las áreas de asociación unimodal proyectan a áreas de asociación polimodal que integran información de más de una modalidad sensorial. Las restantes áreas están implicadas en diferentes aspectos del control motor y en el procesamiento relacionado con capacidades cognitivas y emocionales como la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria (Fig. 3-32).

CONDUCTA, ADAPTACIÓN Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO DESDE EL PUNTO DE VISTA FILOGENÉTICO

Desde el punto de vista filogenético, como se analizará en mayor profundidad en el capítulo 8, la aparición de animales con un esqueleto interno posibilitó un aumento importante del tamaño corporal. Esto supuso la necesidad de un gran número de células neurales para poder regir cuerpos más grandes, dado que, por ejemplo, a mayor número de fibras musculares es necesario un mayor número de motoneuronas. En el caso de los vertebrados, la mielinización de los axones permitió aumentar la velocidad del impulso nervioso, que llega a ser entre seis y nueve veces más rápida que en el caso de los axones de gran calibre de los invertebrados. De forma añadida al aumento de la velocidad de conducción del potencial de acción a lo largo del axón, esta estrategia también supuso un notable ahorro energético.

Desde los vertebrados más antiguos filogenéticamente hasta los más modernos se ha mantenido en el SNC una

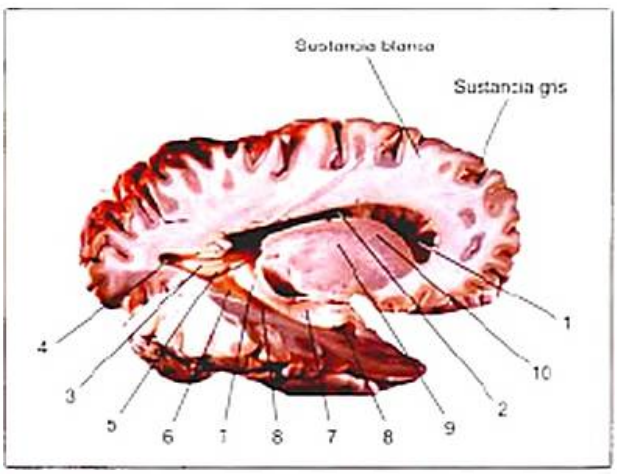


Figura 3-32. Resección cerebral que muestra la sustancia blanca y el sistema ventricular (ventrículos laterales). 1, 2, 4 y 8: ventrículo lateral; 3: eminencia uniciforme (*calcar avis*); 5: trígono; 6: eminencia colateral; 7: hipocampo; 9: cápsula interna; 10: núcleo caudado.

polarización rostrocaudal con cuatro regiones diferenciadas: el encéfalo anterior, el encéfalo medio, el encéfalo posterior y la médula espinal. El encéfalo anterior está compuesto por el diencéfalo y los hemisferios cerebrales (incluyendo el bulbo olfatorio, a pesar de que en algunos vertebrados presente una localización claramente diferenciada de los hemisferios).

Dentro del diencéfalo, el tálamo ha mostrado notables modificaciones en cuanto al tamaño, al número de núcleos y a la complejidad de éstos. Desde el punto de vista funcional, la implicación del tálamo varía desde el mero procesamiento de la información sensorial (en el caso de la mayoría de los anfibios y peces) hasta el procesamiento de la información cognitiva (en el caso del ser humano y de otros mamíferos). Debe recordarse que en el ser humano esta estructura está compuesta por múltiples núcleos susceptibles de ser agrupados funcionalmente. Uno de los grupos de núcleos es el de relevo de la información sensorial. Se trata de núcleos que procesan la información sensorial de diferentes modalidades y proyectan a las cortezas sensoriales. Otro conjunto de núcleos son los de asociación. Estas neuronas están implicadas en el procesamiento de diferente tipo de información cognitiva y proyectan sobre la corteza de asociación. Una tercera agrupación está compuesta por los núcleos de proyección difusa. Como su nombre indica, proyecta de forma difusa por toda la corteza cerebral. Parecen estar implicados en la regulación de la actividad cortical. Por último, están los núcleos de proyección motora. Se trata de neuronas que reciben información fundamentalmente del cerebelo y de los ganglios basales y envían proyecciones a la corteza motora. En definitiva, parece ser que, con independencia de la especialización funcional de los núcleos que componen el tálamo, el rasgo cardinal presente en todos los vertebrados es que se trata de neuronas que proyectan a los hemisferios cerebrales.

Con respecto al hipotálamo, esta estructura del diencéfalo está muy desarrollada en anfibios, reptiles y peces. Como se ha mencionado, una de las funciones del hipotálamo es el mantenimiento del equilibrio homeostático, por ejemplo, participando en el control de la temperatura y en la regulación del sueño y de los ritmos circadianos. Diferentes autores han sugerido que uno de los factores evolutivos cardinales fue la aparición de la capacidad para regular la temperatura corporal. El hipotálamo resulta importante para esta función en tanto es el responsable de la liberación de las hormonas tiroideas. Dichas hormonas regulan el mantenimiento de una tasa metabólica basal al participar en el metabolismo de los lípidos, glúcidos, proteínas y al aumentar la cantidad de oxígeno que utilizan las células. No obstante, en sentido más global, dicha función parece involucrar a otras partes del cerebro, dado que para poder mantener la temperatura metabólica que permita disponer de una temperatura constante, es esencial ingerir los alimentos apropiados (desde el punto de vista energético) y para poder distinguir este tipo de alimentos del resto es importante contar con el tálamo y con los hemisferios cerebrales. En los animales ectotermos (Fig. 3-33) la regulación corporal no se da por proceso metabólico, como en el caso de los mamíferos, sino por una actividad específica: la búsqueda de calor de fuentes externas. En este caso, lo que resulta importante es la capacidad para localizar

Figura 3-33. Hembra de pitón de la India *(Python molurus bivittatus)*. Las serpientes son animales ectotermos, es decir, animales que toman su temperatura del medio. La regulación corporal no se da por proceso metabólico, como en el caso de los mamíferos, sino por una actividad específica: la búsqueda de calor de fuentes externas. Por otra parte, una serpiente puede estar semanas sin probar bocado. Se trata de animales muy inactivos y que pasan largas horas durmiendo. Las serpientes disponen de una corteza cerebral organizada en tres capas diferenciadas de células.

las fuentes de calor externas. Funcionalmente el hipotálamo también se ha vinculado con la conducta sexual y reproductora, con la agresión y con el componente aferente de la información emocional.

El **tálamo** de los peces y los anfibios está compuesto por tres núcleos que proyectan a los hemisferios cerebrales enviando información somatosensorial, visual y auditiva. Por esta razón, es lógico pensar que en estos animales los hemisferios sean eminentemente sensoriales. Filogenéticamente, la evolución de los hemisferios cerebrales en los vertebrados se ha caracterizado por una expansión de éstos.

La expansión de los **hemisferios cerebrales** está estrechamente relacionada con la cantidad el tipo de información procedente del tálamo. En los vertebrados más primitivos como los no mandibulados, la información sensorial procede del propio cerebro anterior (de los bulbos olfatorios). A lo largo de la historia filogenética de los vertebrados, de forma paulatina las proyecciones talámicas han ido adquiriendo mayor importancia, procesándose la información de otras modalidades sensoriales como la auditiva, la visual o la somatosensorial. Como se ha mencionado en relación con los hemisferios cerebrales, pueden distinguirse dos componentes diferenciales en la sustancia gris, a saber: las estructuras subcorticales y la corteza cerebral. Entre las estructuras subcorticales, destacan el cuerpo estriado y la amígdala. El cuerpo estriado está formado por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido y funcionalmente forma parte de un sistema neural junto con la sustancia negra (mesencéfalo), el núcleo subtalámico, el tálamo (diencéfalo) y la corteza cerebral, fundamental para el control motor. Desde un punto de vista filogenético, los núcleos caudado y putamen componen el neoestriado, mientras que el globo pálido forma el paleoestriado.

Con respecto a la **amígdala**, en apartados anteriores se han descrito sus principales implicaciones funcionales. Se trata de una pequeña estructura subcortical con forma de almendra que se halla en el interior del lóbulo temporal medial, adyacente a la porción anterior del hipocampo. Esta estructura envía información al hipotálamo y al tronco del encéfalo para poner en marcha los componentes de una emoción (componentes conductual, autónomo y endocrino) como respuesta a situaciones de índole variada (v. cap. 24). Desde el punto de vista filogenético, comparte una función en muchas especies de vertebrados: la detección del peligro para posibilitar una respuesta rápida y efectiva para evitarlo o afrontarlo. En primates parece ser de cardinal importancia para el procesamiento de algunos aspectos de la cognición social.

En cuanto a la **corteza**, ésta aparece ya en animales filogenéticamente antiguos, como los reptiles (fig. 3-34). No obstante, otros vertebrados –como los anfibios– presentan el telencéfalo dorsolateral, en el que se distingue una lámina de células que reciben información talámica de tipo somatosensorial, visual y auditiva. En mamíferos, dentro de la corteza cerebral se encuentra una compleja organización laminar diferencial desde un punto de vista regional. La organización neuronal se hace cada vez más compleja a lo largo de la historia filogenética. El cenit de dicha complejidad se alcanza con la organización de la corteza cerebral de los vertebrados en capas y en columnas. La organización por capas se fundamenta prin-

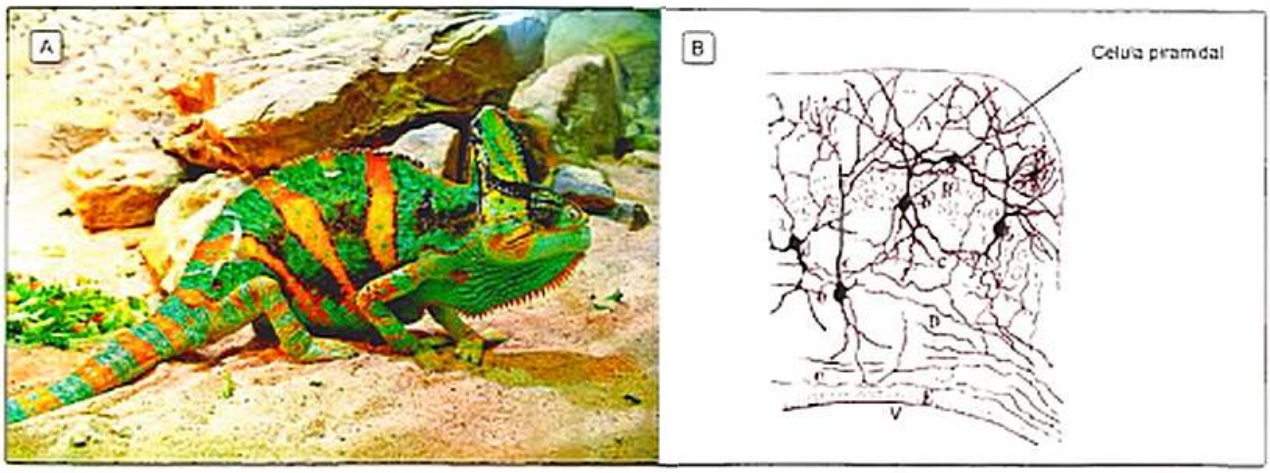


Figura 3-34. A) Ejemplar de camaleón del Yemen o camaleón velado *(Chamaeleo calyptratus)*. B) Corteza cerebral de un camaleón. Es posible distinguir tres capas claramente diferenciadas.

cipalmente en una distribución laminar, de forma que tanto las proyecciones aferentes y eferentes como las propias neuronas se disponen de manera organizada en estratos separados.

Por otro lado, la organización por columnas permite un procesamiento complejo de la información. Por ejemplo, en el sistema visual las neuronas corticales muestran una gran variedad de respuestas. Dicha variedad podría explicarse en función de la organización dentro de la corteza estriada (visual primaria o V1) de las neuronas con diferentes campos receptores. Las respuestas de las neuronas en un punto dado de la corteza son cualitativamente similares, pero cambian de manera suave y continua si se recorre horizontalmente la corteza. Con respecto a la orientación, si se introdujera un electrodo de registro de la actividad neural se vería que todas las neuronas encontradas en una penetración perpendicular de un electrodo en un punto particular tendrían, muy probablemente, la misma orientación preferencial, formando una «columna» de células con respuestas de características similares. Las columnas adyacentes, sin embargo, tienen preferencias de orientación levemente diferentes. La misma preferencia de orientación se repite con intervalos de aproximadamente 1 mm a través de toda la corteza estriada. Esta iteración provoca que haya neuronas que representen la gama completa de los valores de la orientación para cada región del espacio visual. Estas columnas se ordenan en torno a un punto central cuya orientación esta indefinida. La progresión ordenada de la preferencia a la orientación, así como otras características que también varían de esta manera sistemática (color, dirección de movimiento, frecuencia espacial), se organizan dentro del mapa ordenado del espacio visual.

La organización columnar de la corteza estriada es también evidente en las respuestas binoculares de las neuronas corticales. Aunque la mayoría de las neuronas en V1 responden a estímulos provenientes de ambos ojos, la intensidad relativa de estas entradas varía de neurona a neurona. En los extremos de este continuo están las neuronas que responden, casi exclusivamente, al ojo izquierdo o al derecho y en el centro están los que responden igualmente bien a ambos ojos. Como sucede con las preferencias de orientación, se requiere recorrer 1 mm a través de la superficie para muestrear completamente los valores de dominancia ocular. Aunque este arreglo modular de la corteza visual fue reconocido primero para la orientación y las columnas de dominancia ocular, resultados posteriores han demostrado que otras características del estímulo, como color, dirección del movimiento y frecuencia espacial, también siguen este patrón de variación sistemática y de iteración. Estas zonas se relacionan sistemáticamente unas con otras (p. ej., las columnas de orientación tienden a interceptar perpendicularmente a las columnas de dominancia ocular). La corteza estriada, entonces, se compone de unidades repetidas, o módulos, que contienen toda la maquinaria neuronal necesaria para analizar distintas cualidades del estímulo de una pequeña región del espacio visual. A estos módulos se los denomina *hipercolumnas*.

La evolución del tipo celular también se ha constituido como uno de los factores importantes para explicar la sofisticación funcional experimentada por la corteza cerebral. De esta forma, en mamíferos y en reptiles aparecen las células piramidales. En mamíferos las neuronas de este tipo cuentan con un soma de forma piramidal (de ahí, su nombre). De la base del soma emergen a ambos lados las dendritas basales, mientras que del vértice superior emergen las dendritas apicales (tallo apical). Esta conformación y la regionalización de las proyecciones que llegan a estas neuronas posibilitan su especialización funcional. El surgimiento de este tipo de neuronas dotó al sistema nervioso de los mamíferos y, en menor medida, al de los reptiles de una capacidad notable para el procesamiento de la información.

Entre los mamíferos existen múltiples diferencias en cuanto al tamaño de la corteza cerebral. Debe recordarse que ésta forma parte de los hemisferios cerebrales junto con otras estructuras subcorticales, como el cuerpo estriado. En algunos mamíferos el desarrollo de la corteza cerebral ha sido tal, que ha llegado a cubrir por completo a las estructuras subcorticales. Por ejemplo, entre éstos se encontrarían los chimpancés, los delfines y el ser humano.

> El ser humano presenta $1,2 \times 10^{15}$ neuronas en la corteza cerebral.

Como se ha señalado previamente, la corteza cerebral presenta una especialización funcional distribuida en sus diferentes lóbulos. A grandes rasgos, tal como se ha señalado previamente, en la neocorteza pueden distinguirse tres tipos funcionales: corteza sensorial, corteza motora y corteza de asociación. Los mapas de la corteza sensorial no representan el cuerpo en proporción real. Las zonas con mayor representación cortical son aquellas partes del cuerpo que desempeñan un papel fundamental en la discriminación táctil y de las que se debe tener información sensorial precisa. Lo mismo ocurre con la corteza motora. En ella se da una representación desproporcionada de las diferentes regiones del cuerpo. En tanto que la corteza motora primaria se encuentra vinculada al control de la musculatura corporal, ésta no parece ser muy diferente entre los mamíferos. Donde sí se encuentran diferencias más sustanciales es en la superficie relativa que ocupan en la corteza motora primaria las regiones que envían información a grupos musculares que resultan cardinales para un determinado nicho ecológico. De esta forma, los primates somos capaces de mover los dedos de las manos con gran destreza, lo cual nos posibilita llevar a cabo la manipulación de diferentes objetos del entorno. En este caso, el tamaño relativo del área de la corteza motora primaria en la que se representan los músculos de los dedos es considerable y ocupa más espacio relativo en comparación con otros mamíferos.

> Los primates cuentan con un mínimo de nueve áreas premotoras, mientras que los mamíferos no primates tienen sólo de dos a cuatro.

En cuanto a la corteza de asociación, su principal función es asociar diferentes tipos de procesamiento de la información, como su nombre indica. De este modo, se puede integrar la información procedente de otras áreas corticales y de estructuras subcorticales para percibir la información del entorno de una forma global y compleja, para poder desarrollar conductas lo suficientemente flexibles que viabilicen la adaptación del

organismo a un medio eminentemente cambiante y a fin de posibilitar diferentes formas de procesamiento cognitivo. ¿Qué ha sucedido en la evolución filogenética? En primates y en cetáceos, estas regiones de la corteza han experimentado un gran desarrollo. Por ejemplo, en el caso del ser humano ocupan aproximadamente el 85 % de la neocorteza. Además, este incremento de las áreas corticales de asociación no se encuentra relacionado directamente con el tamaño corporal.

> Autores como Todd Preuss sugieren que, comparando el lóbulo frontal del ser humano con otros primates, el porcentaje de corteza prefrontal con respecto a la corteza frontal puede haber cambiado, siendo mayor en el ser humano. Schoenemann et al. han mostrado que la sustancia blanca prefrontal es, en proporción, mucho mayor en los seres humanos que en otros primates, lo que sugiere un grado superior de conectividad en esta parte del encéfalo. Por otro lado, Semendeferi et al. han confirmado que el área 10 de la corteza prefrontal es dos veces mayor en los seres humanos que en los simios.

Con respecto a regiones más primitivas de la corteza, como la arquicorteza o la paleocorteza ubicadas en el lóbulo temporal medial, su tamaño relativo también parece variar en función de la experiencia y del nicho ecológico ocupado.

> En el año 2000 Maguire et al. mostraron que taxistas londinenses con años de experiencia en la conducción del taxi por las calles de la ciudad presentaban un mayor volumen de la región posterior del hipocampo, en comparación con individuos de control. El hipocampo (arquicorteza) es una estructura ubicada en la zona temporal medial del cerebro que resulta crítica para consolidar la información adquirida y para almacenarla en la memoria. De igual forma, esta estructura parece desempeñar un papel importante en el almacenamiento de las representaciones espaciales acerca del entorno. Así, por ejemplo, se ha podido comparar el tamaño diferencial del hipocampo en dos especies de perritos de la pradera (*Cynomys*). Los perritos de las praderas son roedores nativos del norte de América. Existen diferentes especies de este tipo de roedores. Los machos de una de las especies son monógamos, mientras que los machos de otra resultan ser acusadamente polígamos. Los machos monógamos dedican toda su vida a la misma hembra y al cuidado de su progenie, mientras que los polígamos transitan vastas extensiones de terreno en busca de hembras a las cuales fecundar en época de celo. En el primer caso, los machos viven en entornos pocos cambiantes y muy estables con respecto a las representaciones espaciales. En cambio, los machos polígamos tienen que enfrentarse frecuentemente a entornos muy diferentes, en los que han de llevar a cabo la adquisición de continuas representaciones espaciales entre los estímulos que configuran el espacio que recorren. El tamaño del hipocampo es significativamente superior en los machos que presentan poligamia, en comparación con los machos monógamos.

> El plano temporal (*planum temporale*) es una región cortical que en el ser humano se encuentra asociada al procesamiento de la información relacionada con el lenguaje. Esta región presenta asimetría estructural, siendo mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho en los seres humanos, en los chimpancés y en los monos *Rhesus*. A nivel microscópico el cerebro humano se distingue del de los otros dos primates en que presenta unas minicolumnas corticales mayores y en que la región entre columnas es más amplia en el hemisferio izquierdo que en el derecho, mientras que en el caso de los monos *Rhesus* y los chimpancés las columnas y el área entre columnas son del mismo tamaño en ambos hemisferios cerebrales.

La **neotenia** (conservación del estadio juvenil en el organismo adulto, debido a un retardo pronunciado del ritmo de desarrollo corporal, en comparación con el desarrollo de las células germinales y órganos reproductores) parece estar relacionada con el desarrollo de la corteza cerebral, en tanto que podría haber facilitado el desarrollo posnatal del cerebro, periodos más amplios de proliferación celular y el mantenimiento durante más tiempo de los mecanismos de plasticidad neural que posibilitan la modificación de la estructura y la función del sistema nervioso en relación con la experiencia del organismo y los cambios del medio en el que se encuentra.

En cuanto a las zonas más caudales del SNC **(tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal)**, éstas se han mantenido con poca variabilidad en las diferentes especies de vertebrados. No obstante, hay algunas diferencias que merecen destacarse. El colículo superior (*tectum*, en vertebrados no mamíferos) ha conservado su implicación funcional vinculado a la información visual en la historia filogenética. La diferencia fundamental es que en el caso de los mamíferos no es un centro visual primario. En anfibios y peces el *tectum* integra la información sensorial con la información motora, dado que esta región presenta la capacidad de activar a los centros motores de la médula espinal. A partir de los reptiles, este tipo de integración sensoriomotora se pierde. Por otro lado, el colículo inferior (*torus semicircularis*, en vertebrados no mamíferos) se ha vinculado con el procesamiento de la información auditiva y esta función se ha ido conservando en todos los vertebrados. No obstante, en aquellos que ocupan un nicho ecológico en el cual la información auditiva cobra especial importancia para interaccionar con el medio, el tamaño relativo de esta estructura es mayor.

En relación con el cerebelo, se trata de una de las excepciones del encéfalo posterior, ya que ha presentado una enorme variedad a lo largo de la filogenia en los vertebrados. De forma progresiva, el cerebelo ha ido recibiendo e integrando infor-

> El núcleo dentado del cerebelo es mayor en el ser humano que en otros primates. Esta región del cerebelo recibe aferencias de la corteza lateral cerebelosa y envía eferencias a la corteza cerebral a través del tálamo, pudiendo participar en diferentes aspectos cognitivos.

mación sensorial de diferentes modalidades (visual, auditiva, vestibular y somatosensorial), posibilitando un control preciso del equilibrio del cuerpo, la coordinación de los movimientos e incluso el aprendizaje de destrezas motoras.

Por último, en relación con la médula espinal, su organización se ha mantenido poco variable a lo largo de la historia filogenética. Algunas de las diferencias que se han encontrado en los vertebrados están relacionadas con su diámetro y longitud; otras, con los ensanchamientos cervical y lumbar de la médula espinal que aparecen por la inervación de las extremidades. En el ser humano dichos ensanchamientos se pueden observar de forma clara debido a la ingente cantidad de información que reciben y envían los brazos y las piernas.

Es necesario partir de la premisa de que la conducta desempeña una función cardinal en la adaptación de los animales a un entorno eminentemente cambiante. En la historia filogenética, a partir del surgimiento del sistema nervioso, la presión selectiva ha facilitado el aumento de tamaño de éste y la implementación de una organización que, en términos generales, cada vez ha resultado ser más compleja, lo cual ha redundado positivamente, posibilitando una mejor interacción entre el organismo y el entorno. Es posible destacar que, a lo largo de la historia filogenética, diferentes factores anatómicos, fisiológicos, ecológicos y etológicos han contribuido al tamaño encefálico que presentan los diferentes animales. Considérense, en primer lugar, las estrategias reproductivas y de cuidado de la progenie. Una hembra de anaconda verde (*Eunectes murinus*) puede parir entre 20 a 40 crías (Fig. 3-35 A). Estas no recibirán cuidados parentales y tendrán que valerse por sí mismas desde los primeros minutos de vida. Por otro lado, una hembra de bonobo (*Pan paniscus*) cuidará a su cría durante aproximadamente 5 años (Fig. 3-35 B). Existen dos estrategias principales de cuidado entre diferentes especies de vertebrados. Por un lado, la implementada por animales que tienen muchas crías y que ofrecen pocos o ningún cuidado parental a dichas crías después del nacimiento y, por otro lado, la implementada por especies que tienen muy pocas crías y se aplican con esmero en los cuidados posnatales durante un tiempo considerable. En el caso de la anaconda, sus crías nacerán con unos 70-80 cm de longitud, pero crecerán rápidamente hasta alcanzar su madurez sexual en sus primeros años de vida. En el caso de las crías de bonobo, éstas crecerán de una forma lenta y pausada y alcanzarán su madurez sexual en torno a los 14 años de edad. En el primer tipo de estrategia reproductiva, las crías presentan un rápido desarrollo con una pronta madurez sexual; en el segundo el desarrollo es más lento y la madurez sexual se alcanza con posterioridad. En el primer tipo de estrategia hay mayor número de crías que en el segundo. Al comparar en el tiempo las dos estrategias se advierte que, a mayor tiempo de cuidado parental, la posibilidad de que las crías aprendan de sus progenitores es notable. Sobre la base de estos datos, algunos autores han sugerido que la selección natural ha favorecido el desarrollo del sistema nervioso subyacente a la capacidad de aprendizaje posnatal por parte de las crías en aquellas especies que utilizan la segunda estrategia reproductiva.

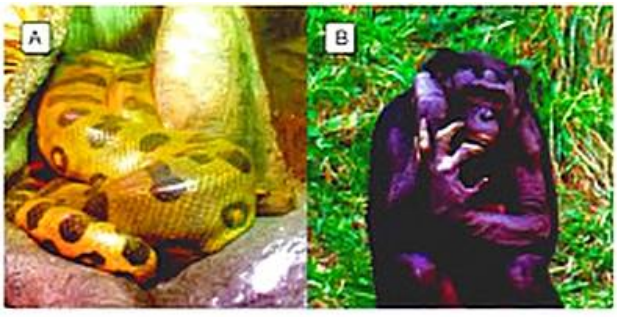


Figura 3-35. Existen dos estrategias principales de cuidado entre diferentes especies de vertebrados: la implementada por animales que tienen muchas crías y que ofrecen pocos o ningún cuidado parental a dichas crías después del nacimiento, y la implementada por especies que tienen muy pocas crías y se aplican con esmero en los cuidados posnatales durante un tiempo considerable. Por ejemplo, una hembra de anaconda verde (*Eunectes murinus*) puede parir entre 20 a 40 crías (**A**). Éstas no recibirán cuidados parentales y tendrán que valerse por sí mismas desde los primeros minutos de vida. Por otro lado, una hembra de bonobo (*Pan paniscus*) cuidará a su cría durante aproximadamente 5 años (**B**).

Las especies que han implementado en su repertorio conductual pautas de cuidado de la progenie enseñan a sus crías cómo localizar y cómo memorizar los emplazamientos dentro de su nicho ecológico en los que es más probable obtener nutrientes que ayuden a mantener su tasa metabólica. Asimismo, ayudan a mantener constante la temperatura corporal de sus crías.

> En las noches frías de las selvas húmedas del África central, las madres bonobo abrazan a sus crías, que al nacer presentan mermadas su capacidad termorreguladora. Los bonobos se dividen en grupos durante el día para buscar comida y posteriormente se reúnen para dormir en los árboles en nidos que construyen para tal efecto. El vínculo de una madre bonobo con su cría es muy fuerte. La madre enseña a la cría a buscar comida y a fabricar nidos para mantener su temperatura corporal constante.

La capacidad de mantener constante la temperatura corporal está presente en algunas especies de animales (homeotermos), mientras que otros carecen de esta capacidad y tienen que mantener la temperatura a través del uso de fuentes externas de calor (poiquilotermos). Para poder mantener la temperatura se necesita un sustrato nervioso específico. Algunos autores, ante el hecho de que los animales poiquilotermos suelen presentar encéfalos más pequeños en comparación con los animales homeotermos, han sugerido que el desarrollo del encéfalo ha posibilitado la implementación de la capacidad de aprendizaje por parte de la crías para localizar y memorizar las fuentes de alimento y para solventar el mantenimiento de la temperatura corporal ante de las exigencias del medio (p. ej., aprendiendo a construir nidos para resguardarse del mal tiempo) (Fig. 3-36).

No obstante, es necesario tener presente que el cerebro requiere cantidades ingentes de energía para su funcionamiento. En un mamífero adulto el cerebro gasta aproximadamente el 18 % de su tasa metabólica basal. ¿Qué sucede en los neonatos de algunos mamíferos con este fuerte gasto energé-

Figura 3-36. Las aves nidífugas, como las crías de avestruz (*Struthio camelos*), al nacer poseen un estado de desarrollo avanzado, siendo capaces de llevar una vida independiente de sus progenitores. Por lo general, dejan el nido apenas salen del cascarón, siendo capaces de movilizarse y de controlar su temperatura. Las aves nidícolas, por su parte, nacen en un estado de desarrollo menos avanzado y necesitan el cuidado de sus progenitores, permaneciendo en el nido hasta alcanzar el desarrollo. Las aves nidícolas tienen encefalos aproximadamente dos veces más grandes que las aves nidífugas del mismo tamaño.

tico si, además, se tiene en cuenta que este órgano nace poco maduro en las especies que requieren del cuidado parental para subsistir? Resulta que el gasto energético del cerebro se triplica en los estadios iniciales del desarrollo. Esto supone que los progenitores han de proporcionar los alimentos apropiados para mantener la tasa metabólica de sus crías.

> Algunos estudios han mostrado que el promedio en el cociente de inteligencia de los niños alimentados con leche materna es aproximadamente entre 8 y 12 puntos más elevado que el mostrado por los niños criados con leche artificial.

En general, puede afirmarse que los mamíferos con mayores cocientes de encefalización (v. Material web. Contenido complementario. Cociente de encefalización) muestran una tendencia más acusada a ocupar nuevos espacios en el ecosistema, en comparación con mamíferos con cocientes menores. Al respecto, es necesario tener presente que diferentes factores han podido contribuir a generar una presión selectiva en relación con el desarrollo del encéfalo y las capacidades sensoriomotoras y cognitivas. En cuanto al nicho ecológico, algunas especies mantuvieron su posición en un hábitat fundamentalmente arborícola, mientras que otras ocuparon otros nichos carentes de árboles. La vida arborícola pudo contribuir al desarrollo de la coordinación sensoriomotora, dado que para poder desenvolverse con éxito en este tipo de hábitat es necesario poder coger las ramas con exactitud, saltar calculando muy bien las distancias, y todo ello acompañado por el desarrollo de la facultad de integrar las imágenes provenientes de los dos ojos en una sola, elaborando una percepción en tres dimensiones. Estas capacidades dependen de regiones corticales concretas que tuvieron que aparecer para poder permitir una interacción adaptativa en un medio arborícola.

> En el caso de las aves, por ejemplo, el nicho ecológico que ocupan también puede ayudar a explicar el tamaño del encéfalo que presentan, dado que las aves arborícolas presentan encéfalos más grandes, en comparación con las aves terrestres.

Diversos estudios han encontrado una relación importante entre tamaño encefálico y longevidad. No obstante, se ha de tener presente que vivir muchos años no es un factor que tenga que promover el desarrollo del sistema nervioso, en tanto que animales muy longevos como las tortugas presentan cocientes encefálicos muy bajos. De todas formas, algunos autores han sugerido que si un organismo presenta un cociente encefálico superior a 1 y además tiene una vida longeva, podría haber una presión selectiva que favoreciera el desarrollo de ciertas regiones del sistema nervioso para posibilitar la capacidad de aprender y de hacer acopio de las experiencias pasadas, dado que si la vida es larga puede resultar muy adaptativo poder almacenar la información de forma que se puedan evitar las fuentes de peligros potenciales y la obtención de alimentos en diferentes circunstancias, de modo que, por ejemplo, si se da un ciclo de «vacas flacas» se pueda acceder a fuentes alternativas de alimentos.

En relación con los alimentos, otros trabajo han mostrado que dentro de los primates el tamaño del encéfalo puede variar en función a los regímenes nutricionales, dado que los primates frugívoros (que se alimentan de frutas) presentan encéfalos mucho mayores que los primates folívoros (que se alimentan de hojas y corteza de los árboles). Al respecto, para que un animal pueda alimentarse de fruta, necesita tener las capacidades perceptivas que le permitan distinguir las frutas que están maduras de aquellas que no lo están (vista y olfato). Necesita también contar con los recursos que le posibiliten almacenar la información sobre la ubicación de los diferentes árboles frutales en el espacio y sobre el momento de maduración de los frutos. Todas estas capacidades requieren un sustrato neural subyacente.

Otro aspecto importante es el constituido por las interacciones ecológicas acaecidas entre diferentes especies que han implementado una presión selectiva en relación con el desarrollo del sistema nervioso. Por ejemplo, un aumento del desarrollo de las capacidades sensoriomotoras de diferentes mamíferos herbívoros podría implicar una presión selectiva sobre dichas capacidades en mamíferos carnívoros, dado que sólo podrán subsistir y procrear aquellos animales que puedan alimentarse correctamente. Y en sentido contrario, sólo los herbívoros con capacidades efectivas de huida de sus depredadores podrán trasmitir sus genes. Esto podría explicar un desarrollo del sistema nervioso paralelo e interdependiente.

Robin Dunbar ha establecido una correlación entre el tamaño del grupo social y el tamaño del encéfalo en primates y simios. Según este autor, existen dos escalas diferentes y paralelas, una para los simios y otra para los demás primates. En ambos casos, cuanto mayor es la neocorteza, más grande es el grupo social. No obstante, en comparación con los demás primates, en el caso de los simios un tamaño grupal determinado requiere un mayor tamaño neocortical. Este autor sugiere que el aumento del tamaño de los grupos sociales se podría deber al problema ecológico del riesgo de depredadores, y que la presión y complejidad de vivir en grupos sociales cada vez de mayor tamaño impulsará el desarrollo del tamaño del encéfalo.

En el caso de los primates y los mamíferos marinos, las interacciones sociales constituyen uno de los factores cardinales en relación con el desarrollo del encéfalo. De esta forma, parece haber una importante relación entre el tamaño del grupo y el tamaño de la neocorteza. Una vida en sociedad implica la aparición de una serie de capacidades cognitivas y emocionales que permitan al sujeto responder de forma flexible y adaptativa a las normas y a la dinámica de dicha sociedad.

Es necesario tener presente que la flexibilidad cognitiva y conductual para responder de forma adaptativa a los requerimientos de un medio eminentemente cambiante, resolviendo los problemas que se vayan produciendo, está muy relacionada con el éxito reproductivo y con el tamaño del encéfalo.

A medida que el cerebro se ha ido desarrollando, también ha ido creciendo el tamaño del grupo social. Algunos autores sugieren que las capacidades cognitivas superiores surgieron como adaptación a las recién evolucionadas necesidades sociales. En el capítulo 8 se profundizará en todos estos aspectos.

La selección natural ha ido modelando paulatinamente a lo largo de la filogenia diferentes aspectos relacionados con el sistema nervioso, como el número de neuronas de la corteza cerebral, el número de contactos sinápticos, la velocidad de conducción del potencial de acción y la especialización estructural y funcional de diferentes regiones encefálicas. La flexibilidad cognitiva y conductual para responder de forma adaptativa a los requerimientos de un medio cambiante se ha desarrollado de forma paralela, abriendo múltiples vías filogenéticas, una de las cuales ha conducido al ser humano y es la que en este momento de la historia evolutiva demarca el límite de dicha capacidad.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos

Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. J Comp Neurol 2009;513:532–41.

Bach-y-Rita P, Collins CC, Saunders FA, White B, Scadden L. Vision substitution by tactile image projection. Nature 1969;221(5184):963–4.

Barton RA, Harvey PH. Mosaic evolution of brain structure in mammals. Nature 2000;405:1055–8.

Barton RA. Primate brain evolution: integrating comparative, neurophysiological, and ethological data. Evol Anthropol 2006;15:224–36.

Bodner M, Zhou YD, Shaw GL, Fuster JM. Symmetric temporal patterns in cortical spike trains during performance of a short-term memory task. Neurol Res 1997;19:509–14.

Bolognini N, Senna I, Maravita A, Pascual-Leone A, Merabet LB. Auditory enhancement of visual phosphene perception: the effect of temporal and spatial factors and of stimulus intensity. Neurosci Lett 2010;477(3):109–14.

Chapin JK. Using multi-neuron population recordings for neural prosthetics. Nat Neurosci 2004;7:452–5.

Clark DA, Mitra PP, Wang SS. Scalable architecture in mammalian brains. Nature 2001;411:189–93.

Cohen JD, Botvinick M, Carter CS. Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? Nat Neurosci 2000;3:421–3.

D'Esposito M, Cooney JW, Gazzaley A et al. Is the prefrontal cortex necessary for delay task performance? Evidence from lesion and FMRI data. J Int Neuropsychol Soc 2006;12:248–60.

Deaner RO, Isler K, Burkart J, Van Schaik C. Overall brain size, and not encephalization quotient, best predicts cognitive ability across non-human primates. Brain Behav Evol 2007;70:115–24.

Dolcos F, McCarthy G. Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. J Neurosci 2006;26:2072–9.

Donoghue JP, Sanes JN. Organization of adult motor cortex representation patterns following neonatal forelimb nerve injury in rats. J Neurosci 1988 Sep;8(9):3221–32.

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 1995;270:305–7.

Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD et al. Cognitive and brain consequences of conflict. Neuroimage 2003;18:42–57.

Finlay BL, Darlington RB. Linked regularities in the development and evolution of mammalian brains. Science 1995;268:1578–84.

Fox JH, Wilczynski W. Allometry of major CNS divisions: towards a reevaluation of somatic brain-body scaling. Brain Behav Evol 1986;28:157–69.

Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. Nature 1993;365:753–6.

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 2010;35(1):4–26.

Haier RJ, Jung RE, Yeo RA et al. Structural brain variation and general intelligence. Neuroimage 2004;23:425–33.

Haug H. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). Am J Anat 1987;180:126–42.

Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front Hum Neurosci 2009;3:31.

Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature 2006;442:164–71.

Hofman MA. Size and shape of the cerebral cortex in mammals. II. The cortical volume. Brain Behav Evol 1988;32:17–26.

Jenkins WM, Merzenich MM. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. Prog Brain Res 1987;71:249–66.

Kaas JH, Krubitzer LA, Chino YM, Langston AL, Polley EH, Blair N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. Science 1990;248(4954):229–31.

Macdonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science 2000;288:1835–8.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(8): 4398-403.

Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, Hartley T, Frackowiak RS, Burgess N. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. Hippocampus 2003;13(2):250-9.

Martin RD. Relative brain size and basal metabolic rate in terrestrial vertebrates. Nature 1981;293:57-60.

Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. Ann Neurol 1995;38(6):910-5.

Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. Eur J Neurosci 2002; 16:291-310.

Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. Science 1991;252(5014):1857-60.

Prothero J. Scaling of cortical neuron density and white matter volume in mammals. J Hirnforsch 1997;38:513-24.

Ranganath C. Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. Neuroscience 2006;139:277-89.

Rilling JK, Insel TR. The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. J Hum Evol 1999;37:191-223.

Rilling JK, Seligman RA. A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe. J Hum Evol 2002;42:505-33.

Rushworth MF. Intention, choice, and the medial frontal cortex. Ann NY Acad Sci 2008;1124:181-207.

Sanes JN, Wang J, Donoghue JP. Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. Cereb Cortex 1992 Mar-Apr;2(2):141-52.

Schoenemann PT, Sheehan MJ, Glotzer LD. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. Nat Neurosci 2005;8:242-52.

Semendeferi K, Lu A, Schenker N, Damasio H. Humans and great apes share a large frontal cortex. Nat Neurosci 2002;5:272-6.

Silton RL, Heller W, Towers DN, et al. The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. Neuroimage 2010;50:1292-302.

Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. Science 1999;283:1657-61.

Sultan F. Analysis of mammalian brain architecture. Nature 2002;415: 133-4.

Tang BL. Molecular genetic determinants of human brain size. Biochem Biophys Res Commun 2006;345:911-6.

Taub E, Ellman SJ, Berman AJ. Deafferentation in monkeys: effect on conditioned grasp response. Science 1966;151:593-4.

Taub E, Perrella P, Barro G. Behavioral development after forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding. Science 1973;181:959-60.

Vallender EJ. Exploring the origins of the human brain through molecular evolution. Brain Behav Evol 2008;72:168-77.

Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 11447-51.

Revisiones

Deacon TW. What makes the human brain different? Annu Rev Anthropol 1997;26:337-57.

Dunbar RI. The social brain meets neuroimaging. Trends Cogn Sci 2012;16(2):101-2.

Dunbar RI, Shultz S. Evolution in the social brain. Science 2007; 317(5843):1344-7.

Fuster JM. Cortex and memory: emergence of a new paradigm. J Cogn Neurosci 2009;21:2047-72.

Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. Nat Rev Neurosci 2010;11(1): 44-52.

Preuss TM. Human brain evolution: from gene discovery to phenotype discovery. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109 Suppl 1:10709-16.

Preuss TM, Cáceres M, Oldham MC, Geschwind DH. Human brain evolution: insights from microarrays. Nat Rev Genet 2004 Nov; 5(11):850-60.

Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. Nat Rev Neurosci 2006;7:511-22.

Shultz S, Dunbar RI. Both social and ecological factors predict ungulate brain size. Proc Biol Sci 2006;273(1583):207-15.

Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence. Trends Cogn Sci 2005;9:250-7.

Libros

Breasted JH. The Edwin Smith Papyrus: an Egyptian medical treatise of the Seventeenth Century before Christ. New York: New York Historical Society, 1922.

Nolte J. The human brain. Norton Publishing, 2010.

Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. Oxford: Macmillan, 1950.

Ranson SR. Anatomy of the nervous system. Philadelphia: WB Saunders, 1920; p. 288.

Redolar D. El cerebro estresado. Barcelona: Editorial UOC, 2011.

Redolar D. El cerebro cambiante. Barcelona: Editorial UOC, 2012.

Exploración de los procesos cognitivos: metodología y técnicas

4

J. A. Periáñez Morales, R. Miranda García y M. Ríos Lago

Resumen conceptual

- ✓ En el presente capítulo se aborda una introducción a las técnicas existentes en el momento actual para el desarrollo de los objetivos de la disciplina científica denominada neurociencia cognitiva. Este campo del conocimiento en continuo desarrollo, centrado en esclarecer las relaciones entre el cerebro y la conducta, dispone hoy de un sofisticado arsenal de procedimientos y metodologías que derivan en buena medida de las aportaciones históricas de disciplinas básicas y aplicadas como la biología, la psicología cognitiva, la neurología, etc.
- ✓ En la primera parte del capítulo se revisan algunos de los principales hitos históricos por los cuales se comenzó a describir la anatomía macroscópica del cerebro y de los que posteriormente se derivaron muchos de los actuales procedimientos técnicos.
- ✓ El capítulo continúa describiendo algunas de las principales técnicas modernas para el estudio de la anatomía cerebral microscópica [microscopio óptico y electrónico] en tejidos, para alcanzar las técnicas de neuroimagen estructural y su aplicación en el estudio del tejido cerebral *in vivo* [tomografía computarizada y resonancia magnética], así como algunas de las más modernas aplicaciones de la resonancia magnética como el tensor de difusión para el estudio de la microestructura de la sustancia blanca cerebral.
- ✓ El tercer apartado se centra en la descripción de las técnicas que permiten la medición de la actividad eléctrica del cerebro, desde la perspectiva microscópica de las neuronas únicas o los pequeños grupos neuronales hasta la perspectiva macroscópica que ofrecen técnicas de registro como el electroencefalograma y los potenciales evocados o los más modernos desarrollos en torno a la magnetoencefalografía.
- ✓ El cuarto apartado se centra en la descripción de las técnicas consideradas propiamente de «neuroimagen funcional» incluyendo tanto aquellas cuya señal procede de procesos celulares metabólicos, como la tomografía por emisión de positrones, como las que obtienen su señal de los cambios de las propiedades hemodinámicas, como la resonancia magnética funcional.
- ✓ En el quinto y último apartado se detallan las características del método lesional en sus diversas vertientes de aplicación [lesiones experimentales, reversibles y adquiridas]. En dicho apartado se hará hincapié en los métodos empleados por la neuropsicología en la medida que suponen una importante fuente de datos experimentales para contrastar las hipótesis de los modelos de la neurociencia cognitiva.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer la clasificación de las principales técnicas empleadas en la exploración de los procesos cognitivos.
- Diferenciar los conceptos de resolución espacial, resolución temporal e invasividad, que permiten clasificar los diferentes procedimientos de estudio de las bases cerebrales de los procesos cognitivos.
- Conocer y diferenciar las distintas fuentes de datos de las que la neurociencia cognitiva obtiene información sobre la anatomía y el funcionamiento cerebrales.
- Comprender la complementariedad de dichos procedimientos y técnicas en el estudio de los procesos cognitivos y cerebrales.
- Familiarizarse con el vocabulario técnico propio de los métodos y técnicas del estudio de las bases cerebrales de la cognición.
- Descubrir la importancia de la interdisciplinariedad existente en la investigación en neurociencia cognitiva.

INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos, uno de los avances más importantes en relación con el estudio de las bases cerebrales de los procesos cognitivos y la conducta ha venido de la mano del desarrollo de las nuevas tecnologías para obtener imágenes cerebrales *post mortem* e *in vivo*. Estas técnicas proporcionan información cualitativa y cuantitativa nueva respecto a las propiedades y al funcionamiento del sistema de procesamiento de la información que es el cerebro. En este capí-

tulo se revisarán algunos de los principales métodos que han sido empleados tradicionalmente en neurociencia para el estudio de la anatomía y las bases cerebrales de los procesos cognitivos. A modo introductorio, la figura 4-1 ofrece una visión panorámica general sobre algunas de las técnicas y métodos de investigación, que al día de hoy, están suponiendo un importante avance en el estudio de la relación entre el cerebro y la conducta desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva.

ESTUDIO DE LA ANATOMÍA CEREBRAL

La exploración macroscópica del encéfalo constituyó una de las primeras aproximaciones al estudio del cerebro.

> La neuroanatomía centra su atención en el estudio de la estructura del sistema nervioso y en el establecimiento de divisiones entre las distintas partes que lo componen.

La investigación neuroanatómica ha establecido otro de sus principales focos de interés en el estudio del modo en que dichas regiones cerebrales están interconectadas entre sí. Por un lado, la observación externa del cerebro de cualquier animal proporciona información general con respecto a la existencia de partes bien diferenciadas, como el tronco del encéfalo, el cerebro o el cerebelo. Además, el examen visual de la corteza cerebral permite establecer distintas divisiones en función de la presencia de grandes surcos o cisuras que recorren la superficie de dicha corteza. Dichos surcos establecen la base de la diferenciación de los cuatro lóbulos cerebrales, pudiendo incluso distinguir la existencia de surcos más pequeños dentro de cada uno de dichos lóbulos. La observación y la cuantificación de estas diferencias constituyen, aún hoy, una fuente de interés para el estudio de la neuroanatomía comparada o el estudio de las relaciones entre la complejidad de la anatomía macroscópica y la complejidad conductual de las distintas especies. Si además se efectuara la disección del cerebro, se podrían establecer divisiones entre las distintas partes internas que se ocultan bajo la corteza cerebral. Así, resulta relativamente sencillo diferenciar, a simple vista, la sustancia blanca de la sustancia gris o algunas de los principales núcleos cerebrales subcorticales como el tálamo, el hipotálamo o los ganglios basales (fig. 4-2). Sin embargo, esta visión superficial resulta insuficiente para saber que la sustancia gris está formada por millones de cuerpos celulares de neuronas y glía, o que la sustancia blanca está formada por fibras nerviosas pro-

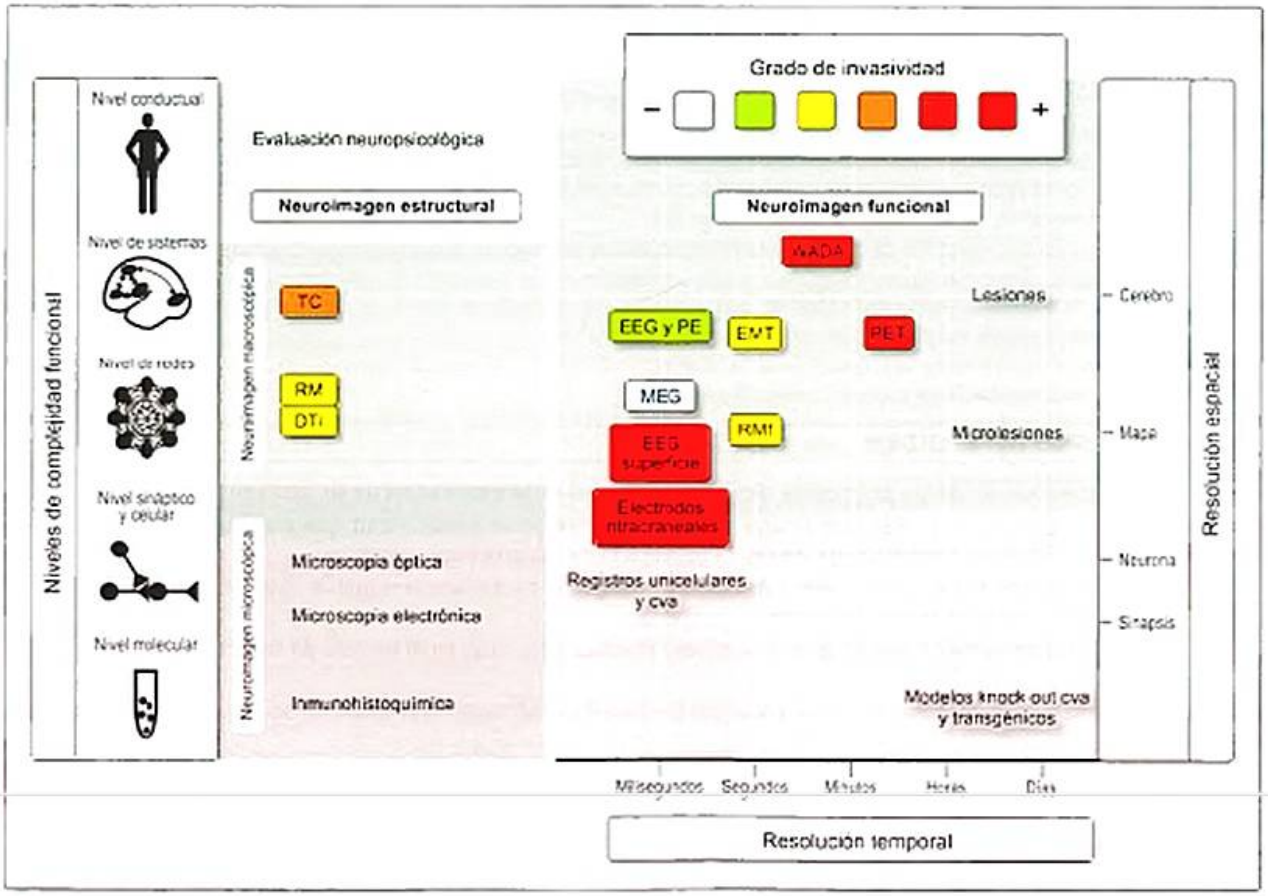


Figura 4-1. Representación gráfica de diferentes métodos y técnicas de investigación empleadas en neurociencia cognitiva en función de su resolución espacial y temporal. EEG: electroencefalografía; EMT: estimulación magnética transcraneal; MEG: magnetoencefalografía; PE: potenciales evocados; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; RMf: resonancia magnética funcional; TC: tomografía computarizada; WADA: test de Wada (prueba del amital sódico).

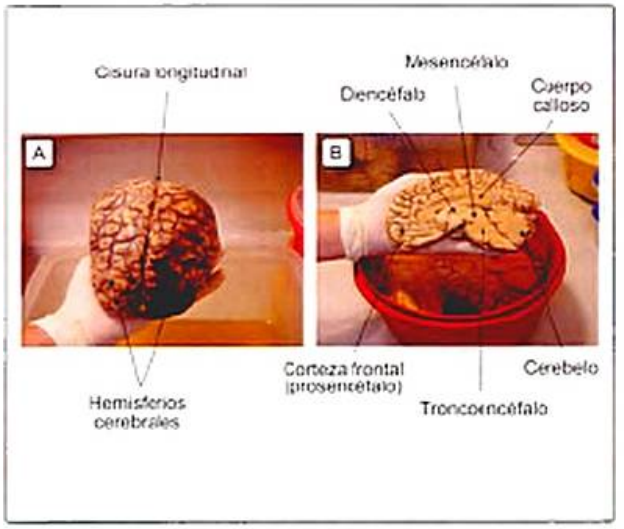


Figura 4-2. Anatomía cerebral macroscópica de un cerebro humano. La observación macroscópica del cerebro permite identificar sus principales componentes anatómicos, así como ciertas alteraciones. En el examen de la superficie del cerebro se puede observar el aspecto plegado de la corteza cerebral. Los grandes surcos o cisuras sirven de referencia para dividir los hemisferios (A) y los cuatro grandes lóbulos del cerebro. Realizando cortes sagitales del cerebro es posible además identificar nuevas regiones de corteza cerebral y la disposición de estructuras subcorticales (B).

cedentes de neuronas situadas en diferentes regiones de la corteza y núcleos subcorticales distales.

Así pues, la falta de las herramientas y tecnologías apropiadas llevó a muchos investigadores a obtener ideas erróneas sobre la relación entre la anatomía y la función cerebral en momentos precedentes de la historia de la neurociencia. Sin duda, la frenología constituye uno de esos ejemplos paradigmáticos (F. J. Gall y J. G. Spurzheim entre 1810 y 1819).

> La frenología fue la corriente de pensamiento que proponía que el tamaño de determinadas regiones cerebrales, inferido a través de abultamientos o hundimientos observables en el cráneo de los individuos, podía relacionarse con el mayor o menor desarrollo de determinadas cualidades intelectuales o rasgos de personalidad.

Estas ideas, demostradas erróneas a día de hoy, podrían atribuirse en buena medida a la ausencia de técnicas de observación adecuadas diferentes a la mera inspección visual o palpación de las cabezas. En contraposición a aquellos que rechazaron un estudio serio de las bases estructurales de las funciones cognitivas, microscopistas como Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723) colaboraron de forma importante al avance de las neurociencias al facilitar el desarrollo de métodos e instrumentos ópticos primitivos que permitirían con el paso de los años describir la estructura microscópica del tejido nervioso. Como se verá más adelante, el desarrollo de diversas técnicas de fijación, seccionado y tinción de tejido, en combinación con los avances progresivos en microscopía óptica, electrónica o láser confocal han permitido incrementar considerablemente el conocimiento sobre la estructura y la función del sistema nervioso. En definitiva, la evolución de estas técnicas ha sido clave para la descripción de las características morfológicas de diferentes células nerviosas, las conexiones que establecen para comunicarse entre sí o sinapsis, así como su naturaleza química o molecular.

En los siguientes apartados se describirán en más detalle algunas de las principales técnicas empleadas en neurociencia para la exploración de la anatomía del sistema nervioso, tanto a nivel microscópico como a nivel macroscópico.

Técnicas de estudio del tejido nervioso *post mortem*

Como ya se ha señalado, gran parte del conocimiento acerca de la organización anatómica del sistema nervioso se debe a la observación *post mortem* del cerebro. Si bien la observación macroscópica constituye un primer paso en el análisis anatomopatológico necesario para el estudio de las causas de alteraciones conductuales en pacientes neurológicos, para un conocimiento más detallado de la organización del sistema nervioso y sus alteraciones asociadas con déficits cognitivos, es necesario acudir al estudio microscópico de tejidos. En este apartado se revisarán las principales técnicas histológicas que permiten realizar el estudio microscópico del tejido nervioso y conocer diversos aspectos de su organización estructural y de las propiedades morfológicas de las células nerviosas. Asimismo, se detallarán algunos de los contextos experimentales de aplicación de estas técnicas y se mostrará cómo a través de la observación microscópica es igualmente posible analizar determinados aspectos de la función del sistema nervioso.

Fijación y seccionado del tejido nervioso

> El objetivo principal del estudio de tejidos *post mortem* es reconocer las estructuras en las condiciones más cercanas al tejido vivo.

Para ello, se hace necesario detener los procesos de degradación tisular y celular que siguen a la muerte mediante el tratamiento del tejido con procesos químicos o criógenos de fijación. La fijación química puede realizarse por inmersión directa de las muestras en líquido fijador o por medio de perfusión vascular. La técnica de perfusión vascular consiste en la sustitución de la sangre por otro líquido y es muy común en los trabajos con animales experimentales, dado que generalmente asegura un mejor resultado en el análisis histológico al eliminar la sangre del tejido. Antes de comenzar con esta operación se induce la muerte del animal de la forma menos traumática posible, habitualmente por sobredosis de agentes anestésicos. Para la perfusión se aprovecha el sistema circulatorio, rompiendo los vasos sanguíneos en un punto y permitiendo así el vaciado de la sangre y su sustitución por una solución salina lavadora o un líquido fijador que con la ayuda, por ejemplo, de un sistema externo de bombeo, penetra en el sistema nervioso deteniendo el proceso de autólisis del tejido. Los químicos fijadores más habituales son aldehídos como el formaldehído,

paraformaldehído o glutaraldehído, preparados en solución acuosa. El tratamiento del tejido nervioso con estos fijadores interrumpe la degradación natural del tejido y facilita su conservación y almacenamiento para realizar análisis posteriores, al evitar la descomposición inducida por microorganismos como bacterias o mohos. Alternativamente, las muestras de tejido se pueden conservar y estudiar sin fijación química mediante procesos de congelación a muy bajas temperaturas. Esta fijación por congelación detiene también la descomposición de los tejidos y suele ser necesaria para realizar análisis histológicos que se verían alterados por el uso de fijadores químicos.

Una vez que se dispone de muestras de tejido fijadas, es necesario laminar el tejido en secciones finas para su observación microscópica. El grosor de las secciones varía en función del microscopio y la técnica histológica empleados. En microscopia óptica y láser confocal el grosor de las secciones suele oscilar en el intervalo de varios micrómetros (10-60 µm), mientras que para la observación en el microscopio electrónico de transmisión el grosor secciones de tejido ha de estar en el orden de varios nanómetros (40 a 80 nm).

> Micrómetros o micras (µm), nanómetros (nm) y angstrom (Å) son submúltiplos de la unidad de longitud o metro (m) en el sistema métrico o sistema internacional de medidas (1 µm = 10^{-6} m; 1 nm = 10^{-9} m; 1 Å = 10^{-10} m).

El tejido nervioso en fresco carece de la rigidez necesaria para poder ser cortado en secciones tan finas. Los fijadores químicos endurecen el tejido, pero no de forma suficiente para obtener secciones de micrómetros y aún menos de nanómetros de grosor. Así pues, se hace necesario incluir el tejido en algún medio que una vez solidificado garantice la consistencia o dureza necesarias para obtener secciones finas o ultrafinas con un grosor estable en series de cortes sucesivos. El proceso de inclusión requiere un tratamiento adicional del tejido, que generalmente consiste en la eliminación del agua de las muestras mediante el paso por una cadena de alcoholes en concentración creciente. Una vez deshidratado, el tejido puede incluirse en parafinas o resinas líquidas (medios no miscibles en agua) que una vez enfriadas o polimerizadas a altas temperaturas, respectivamente, formarán bloques sólidos apropiados para ser seccionados con la ayuda de instrumentos de precisión: micrótomo para grosor de micrómetros (v. Material web. Animaciones y vídeos. Vídeo 1. Seccionado en micrótomo de tejido nervioso incluido en parafina) o ultramicrótomo para grosor de nanómetros (v. Material web. Animaciones y vídeos. Vídeo 2. Corte seriado en ultramicrótomo de secciones ultrafinas de tejido nervioso incluido en resina). Por otro lado, las muestras congeladas adquieren una rigidez suficiente y no requieren pasar por un proceso de inclusión, siendo posible ser cortadas a bajas temperaturas en secciones micrométricas con ayuda de un criostato que consiste básicamente en un micrótomo provisto de una cámara frigorífica que evita la descongelación del tejido durante el seccionado (v. Material web. Animaciones y vídeos. Vídeo 3. Seccionado en criostato de tejido nervioso congelado). Alternativamente, existen otros instrumentos, como el vibratomo, que permiten extraer secciones micrométricas aunque algo más gruesas (50-300 µm) cuando se requiere trabajar con tejido fresco o poco fijado con escasa consistencia (Fig. 4-3).

Métodos de tinción

El tejido nervioso en secciones finas visto a través del microscopio óptico presenta un escaso contraste, lo que dificulta el estudio de sus características estructurales. En su observación directa apenas es posible distinguir más que regiones de sustancia blanca, formadas por axones mielinizados, y algunas regiones de sustancia gris donde se acumulan los somas o cuerpos de las células nerviosas. Para incrementar el contraste se suele acudir a distintos colorantes o tinciones que resaltarán diferentes propiedades y componentes celulares o subcelulares del tejido nervioso. El conocimiento de las características histológicas del sistema nervioso ha ido ligado al desarrollo de distintas técnicas de tinción. Por ejemplo, con la ayuda de estas técnicas se ha logrado diferenciar y clasificar numerosos tipos de neuronas y células de glía así como su distribución en el sistema nervioso. Las agrupaciones de estas células nerviosas con características anatómicas y topográficas similares reciben la denominación de núcleos o áreas cerebrales y sobre ellas se han realizado mapas citoarquitectónicos o atlas estereotáxicos, con su posición precisa y extensión en el cerebro. Asimismo, se ha hecho posible identificar las prolongaciones citoplasmáticas características de las neuronas, dendritas y axones, que forman la intrincada red de comunicación nerviosa que determina la función cerebral (Recuadro 4-1).

Ultraestructura del sistema nervioso: microscopia electrónica

La introducción del microscopio electrónico en la década de 1930, con su capacidad de aumento hasta más de un millón de veces, revolucionó la histología del sistema nervioso, al permitir observar sus elementos de menor tamaño o ultraestructurales. A mediados del siglo XX se produjo la primera observación de una sinapsis química, la que demostró que entre el elemento presináptico y el postsináptico existía un separación o hendidura sináptica (Fig. 4-6), lo que supuso un importante apoyo a la consolidación de la doctrina neuronal de Cajal. La observación a través de secciones ultrafinas (40-80 nm de grosor) y teñidas con metales pesados (v. Material web. Animaciones y vídeos. Vídeo 4. Tinción de secciones ultrafinas) es posible gracias al microscopio electrónico de transmisión. Sin embargo, es igualmente posible observar el relieve en muestras biológicas gracias al microscopio electrónico de barrido. En este caso, las muestras son tratadas con materiales (comúnmente carbono u oro) que no permiten el paso de electrones al interior de la muestra, al tiempo que aportan conductancia a la superficie. La muestra así cubierta es literalmente barrida por un haz de electrones que se verán dispersados y captados por detectores específicos que permitirán construir una imagen tridimensional y de alta resolución de la superficie de la muestra con un aumento de hasta 200.000 veces su tamaño original. A pesar de existir métodos como la criofractura, que permiten obtener imágenes a través del microscopio de barrido de la superficie de diferentes componentes del tejido nervioso, la aplicación de este microscopio al estudio de la es-

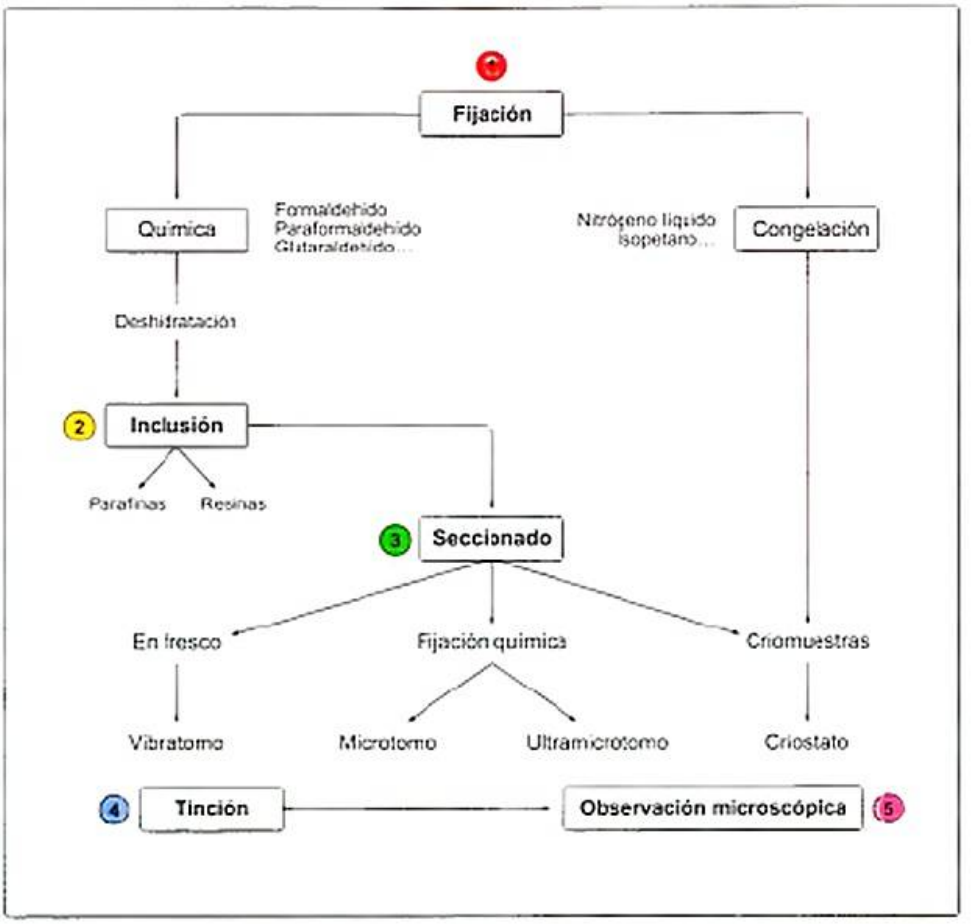


Figura 4-3. Esquema del procesamiento histológico. Antes de proceder a la observación microscópica *post mortem* del tejido nervioso es necesario pasar por una serie de pasos de procesado histológico. En principio **(1)**, las muestras son tratadas químicamente o mediante congelación para evitar su degradación (fijación). En un segundo momento **(2)**, las muestras fijadas químicamente han de ser incluidas en parafinas o resinas para dotar al tejido de la consistencia necesaria para poder obtener secciones **(3)** finas (microtomo) o ultrafinas (ultramicrotomo) que permitan el paso de luz o electrones en el microscopio. El tejido congelado puede ser cortado directamente con la ayuda de un criostato, mientras que –en ocasiones– tejido fijado químicamente y que no ha sido incluido en parafinas o resinas puede ser seccionado en fresco con la ayuda del vibratomo. Finalmente, es necesario realizar un proceso de tinción **(4)** que revelará aspectos anatómicos o moleculares para obtener imágenes contrastadas del tejido nervioso en el microscopio **(5)**.

tructura del sistema nervioso está menos extendida respecto a la aplicación del microscopio de transmisión. Si bien una limitación posible del microscopio electrónico de transmisión sería su incapacidad para generar imágenes tridimensionales, ésta se ha visto superada con el desarrollo de la microscopia seriada. Actualmente, a través de un conjunto de imágenes obtenidas de cortes ultrafinos consecutivos, es posible reconstruir el volumen de los elementos ultraestructurales del sistema nervioso. Por ejemplo, esta metodología ha permitido un gran avance en la descripción morfológica de las sinapsis y ha revolucionado los estudios de plasticidad sináptica centrados en el análisis de las modificaciones estructurales de las sinapsis asociadas con la función normal y patológica del cerebro.

Técnicas inmunohistoquímicas

Paralelamente a la evolución de las técnicas de microscopia electrónica e histoquímicas para el estudio de los aspectos estructurales del sistema nervioso con microscopio óptico, se ha ido desarrollado otro conjunto de técnicas.

> **i** Estas técnicas, denominadas inmunohistoquímicas o inmunocitoquímicas, permiten detectar y cuantificar la presencia de moléculas específicas en células nerviosas particulares, provocando una reacción inmunitaria.

Se emplean anticuerpos dirigidos contra las moléculas de interés (p. ej., neurotransmisores, receptores, enzimas, etc.), que son producidos al purificar tales moléculas e inyectarlas en el torrente sanguíneo de un animal experimental. El organismo del animal hospedador generará anticuerpos específicos contra la molécula de interés y éstos son recogidos para ser aplicados sobre secciones histológicas. Durante el proceso de incubación del tejido, el anticuerpo –al localizar la molécula diana– forma un complejo antígeno-anticuerpo que posteriormente podrá ser revelado mediante diferentes técnicas, permitiendo reconocer la localización anatómica de tal molécula y estimar su nivel de expresión en el sistema nervioso. Una de las formas habituales para reconocer la presencia de moléculas particulares consiste en combinar los anticuerpos empleados con moléculas que emiten fluorescencia (fluorocromos o fluoróforos) al ser excitadas por radiación luminosa de determinada longitud de onda. Estos fluorocromos pueden ser excitados con lámparas específicas (mercurio o xenón) acopladas a microscopios ópticos o con láser en los denominados microscopios confocales. El uso del láser en el microscopio confocal permite hacer un barrido punto a punto por las muestras de tejido, obteniendo imágenes confocales que consisten en imágenes de espesor reducido del tejido sin elementos fuera de foco.

Como ejemplo, mediante estas técnicas se hace posible realizar mapeos funcionales del cerebro tras la estimulación neuronal que se produce normalmente durante la realización de tareas conductuales. Para ello, basta con disponer de

Recuadro 4-1. Métodos de tinción

- **Método de Golgi.** Uno de los avances más importantes en el ámbito de la histología del sistema nervioso se produjo gracias al descubrimiento de la *«reazione nera»* [«reacción negra»] por Camilo Golgi [1843-1926]. Esta técnica de tinción basada en el uso de sales plata permitió conocer las características morfológicas de las células nerviosas, siendo posible diferenciar el cuerpo neuronal, las dendritas y el axón. Una gran ventaja de esta técnica radica en que solamente algunas células reaccionan [de forma aleatoria] ante la plata. De esta manera, se hace posible separar unidades celulares específicas y sus prolongaciones, que en condiciones normales aparecerían formando una masa densa prácticamente indiferenciada, dado su agrupamiento con las restantes células que forman el sistema nervioso (Fig. 4-4).
  El desarrollo de esta técnica por parte de Santiago Ramón y Cajal [1852-1934] determinó el nacimiento de la teoría o doctrina neuronal, enunciada por el propio Cajal en 1889, que sostuvo que el sistema nervioso estaba formado por células nerviosas dispuestas como unidades anatómica y funcionalmente independientes. A raíz de las evidencias mostradas por Cajal, los neurocientíficos de la época fueron alejándose de la teoría reticular, ampliamente defendida por Golgi, que planteaba que las neuronas estarían fusionadas en una red difusa o sincitio, que implicaba una continuidad citoplasmática entre la diferentes unidades neuronales. No obstante, la confirmación definitiva de la discontinuidad entre neuronas –propuesta por Cajal– tuvo que esperar hasta la década de 1950, cuando se pudieron tomar las primeras imágenes de las sinapsis gracias al desarrollo de la microscopía electrónica de transmisión. La relevancia de los descubrimientos de Cajal y Golgi sería finalmente reconocida con la concesión del premio Nobel compartido para ambos autores en el año 1906.
  Por otro lado, el empleo de la misma técnica permitió al neurólogo alemán Korbinian Brodmann [1868-1918] sugerir la existencia de distintos patrones de estratificación de las células en las diferentes regiones de la corteza cerebral, describiendo hasta 52 patrones diferentes [o áreas de Brodmann]. El denominado mapa de Brodmann ha ido evolucionando con el paso de los años y sigue constituyendo hoy una de las descripciones citoarquitectónicas de la corteza cerebral más completas y detalladas. Además, con ayuda de otras metodologías de reciente aparición, se ha podido verificar la relación entre la existencia de determinados patrones citoarquitectónicos corticales, como los establecidos por Brodmann, y el desempeño de diferentes funciones cognitivas.
- **Coloración de Nissl.** Otro de los métodos de tinción que ha revolucionado los estudios histológicos del sistema nervioso es la coloración de los grumos de Nissl, denominada así en honor de su descubridor, el neuropatólogo alemán Franz Nissl [1860-1919]. Empleando el azul de metileno, Nissl pudo diferenciar los cuerpos celulares al marcar en azul/púrpura ácidos nucleicos, básicamente ácido ribonucleico [ARN] presente en el retículo endoplásmico rugoso y los ribosomas. El resultado es una imagen de las neuronas con el núcleo claro, pero con el nucléolo y el citoplasma marcados en tono azulado oscuro. A diferencia de la tinción de Golgi, específica para un reducido número de células, la tinción de Nissl penetra en todas las células de una sección, lo que permite, por ejemplo, conocer el número de neuronas que forman las distintas regiones cerebrales (Fig. 4-5). En la actualidad, las tinciones dirigidas a la diferenciación de cuerpos celulares son empleadas en numerosos estudios cuantitativos, siendo de especial interés aquellos dirigidos al análisis de condiciones que provocan muerte o pérdida neuronal. Para realizar estimaciones de este tipo se hace necesario, además, aplicar diferentes métodos matemáticos, como los de la estereología, que permiten extraer información cuantitativa de objetos tridimensionales a través del análisis de secciones bidimensionales del propio objeto.
- **Técnicas de mielina y trazado de conexiones.** Para obtener información adicional sobre la conectividad neuronal o procesos neurodegenerativos, es posible combinar la información obtenida de tinciones que resaltan los cuerpos neuronales con el análisis de secciones teñidas con colorantes que marcan selectivamente las prolongaciones nerviosas [p. ej., las técnicas *Weigert-Pal* y *Luxol Fast Blue*]. Generalmente estas técnicas se denominan tinciones de mielina, al teñir el recubrimiento graso de los axones. Asimismo, para conocer de dónde parten las conexiones que llegan a una región cerebral o hasta qué áreas cerebrales se envían axones desde una región concreta, se emplean técnicas de trazado axónico o de conexiones. Para ello, se emplean moléculas como la peroxidasa del rábano que se comportan como trazadores químicos. Por ejemplo, la inyección de peroxidasa del rábano en una región cerebral de un animal anestesiado produce la absorción de dicha sustancia por las neuronas de dicha región y su transporte retrógrado por el axón, es decir, desde el lugar donde se encuentra el terminal axónico hacia el soma celular. De forma similar, existen otras sustancias químicas, denominadas trazadores anterógrados, capaces de recorrer el camino inverso [desde el soma hacia el axón]. La combinación de estas metodologías junto con otros métodos de detección de proteínas cerebrales ha permitido establecer mapas de conectividad entre distintas zonas del cerebro y caracterizar la naturaleza química de las sinapsis empleadas en dichas vías de comunicación. No obstante, dado que estos métodos implican inyecciones intracerebrales en sujetos anestesiados, son aplicados principalmente en modelos animales.

> Actualmente, los estudios de trazado de conexiones en el cerebro humano se están beneficiando enormemente de los avances en resonancia magnética y de la obtención de imágenes por tensor de difusión [*diffusion tensor imaging*, DTI] que permiten establecer una tractografía detallada del cerebro de forma no invasiva [v. Imágenes por resonancia magnética, más adelante].

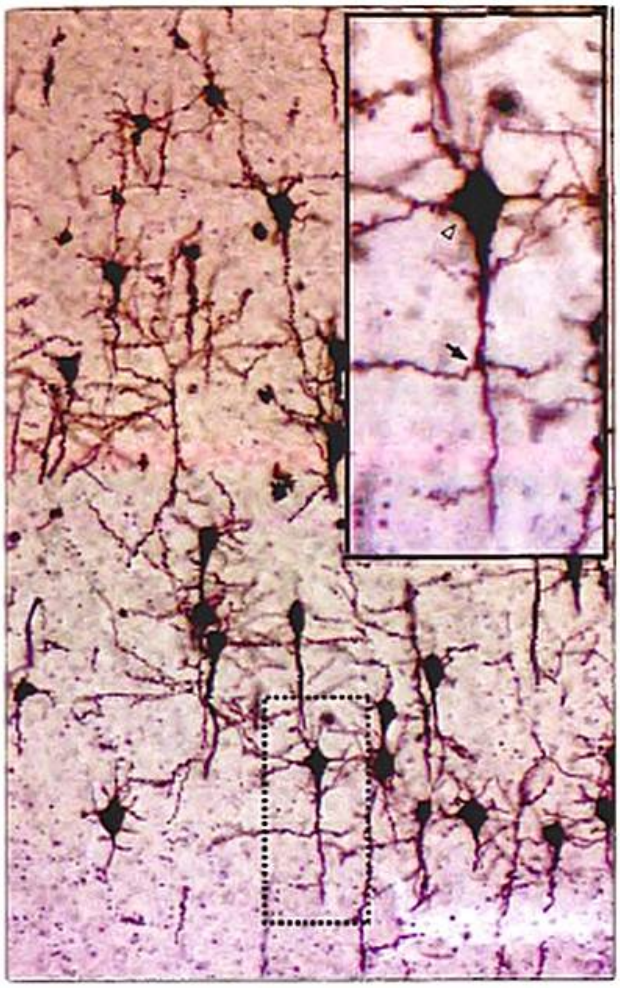


Figura 4-4. Tinción de Golgi. Sección de corteza cerebral con neuronas piramidales teñidas con la impregnación argéntica de Golgi. En el recuadro se puede observar a mayor aumento el soma o cuerpo neuronal (punta de flecha blanca) y las dendritas (flecha negra) de una neurona impregnada por la tinción.

anticuerpos dirigidos contra los productos proteicos derivados de la expresión de genes de respuesta temprana (p. ej., *c-fos*), que se verán activados en aquellas células que de forma específica han participado en el procesamiento de la información requerido por la tarea experimental. De forma similar, las técnicas inmunohistoquímicas pueden aplicarse para estudiar la formación y el desarrollo de contactos sinápticos esenciales en los procesos de plasticidad cerebral (v. Material web. Contenido complementario. Aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas al estudio de la conectividad sináptica).

¡ El microscopio confocal es una herramienta muy apreciada por su capacidad de construir imágenes tridimensionales a partir de secciones ópticas (imágenes confocales) conseguidas a diferentes profundidades de las muestras de tejido, marcando la presencia de una o varias moléculas simultáneamente.

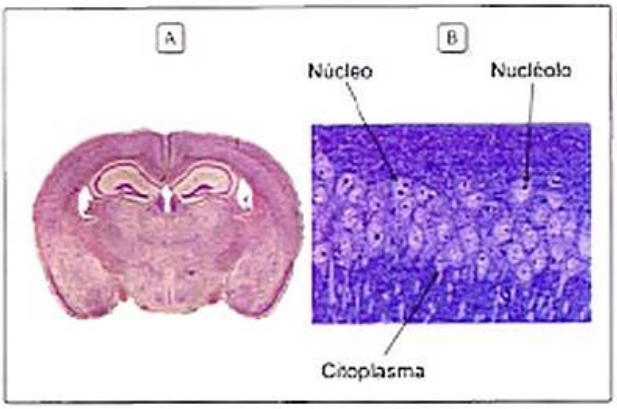


Figura 4-5. Tinción de Nissl. La tinción de Nissl resalta los cuerpos neuronales, permitiendo diferenciar las características citoarquitectónicas del cerebro. **A)** Sección coronal de ratón teñida con violeta de cresilo. **B)** Neuronas piramidales del campo CA1 del hipocampo a gran aumento teñidas con azul de metileno. Esta tinción permite delimitar los principales componentes anatómicos neuronales, como el núcleo, el nucléolo y el citoplasma.

Las técnicas de detección inmunohistoquímicas han permitido igualmente avanzar enormemente el conocimiento sobre la capacidad proliferativa de nuevas neuronas en el cerebro adulto. En estos estudios de neurogénesis adulta se emplean anticuerpos dirigidos contra marcadores moleculares que permiten el reconocimiento de las neuronas de nuevo nacimiento y sus cambios, fenotípicos y referentes a la localización anatómica, producidos durante su crecimiento y maduración hasta convertirse en neuronas adultas integradas funcionalmente en las redes neurales preexistentes. El método más común para la detección de neuronas de nuevo nacimiento consiste en el revelado inmunohistoquímico de la bromodesoxiuridina (BrdU). La BrdU es un análogo de la timidina que tiene la capacidad de ser incorporado por células en proceso de división durante la fase S de la mitosis. Una vez incorporada al ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear de las células en división, permanecerá igualmente en el núcleo de las células hijas. La BrdU generalmente es inyectada intraperitonealmente en animales experimentales que luego serán sacrificados para procesar el tejido nervioso y detectar inmunohistoquímicamente las neuronas que han incorporado la BrdU, es decir, para poder estimar el número de nuevas neuronas generadas desde el momento de la inyección de BrdU (fig. 1-7). A pesar de que la mayoría de estas nuevas neuronas mueren antes de convertirse en neuronas adultas funcionales, condiciones de enriquecimiento ambiental, ejercicio físico o aprendizaje favorecen su proliferación y supervivencia y se ha podido establecer una relación entre la capacidad neurogénica del hipocampo en el cerebro adulto y la mejora de la función cognitiva del aprendizaje y la memoria.

Otra técnica ampliamente utilizada para la localización anatómica y cuantificación relativa de la expresión de genes es la hibridación *in situ*. En este caso se utilizan sondas de ARN o ADN creadas por el investigador, que se hibridarán (entrelazarán) con segmentos de ARN mensajero (ARNm) complementarios que llevan la instrucción para la síntesis de determinadas proteínas. Las sondas pueden ser marcadas con elementos radioactivos o con moléculas antigénicas y el conjunto sonda-

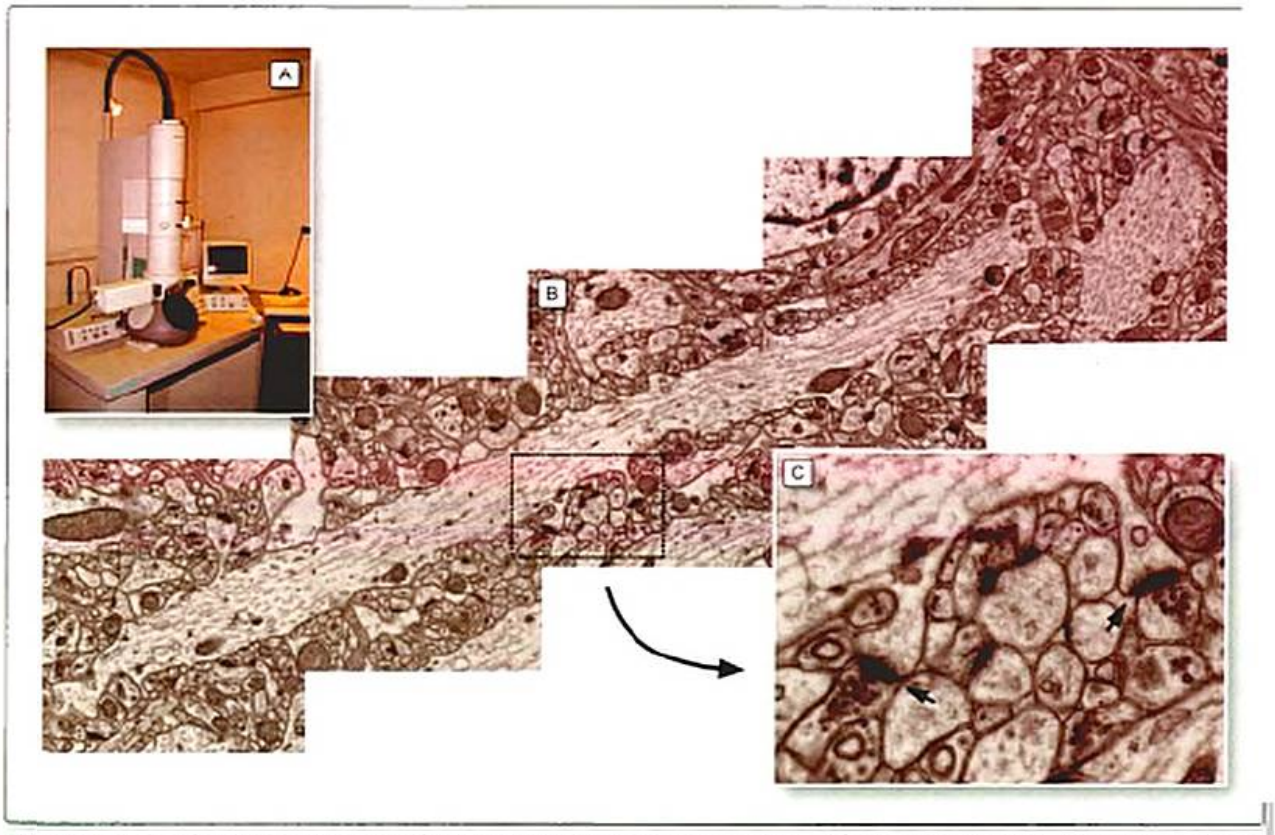


Figura 4-6. Aplicación del microscopio electrónico para el estudio estructural de sinapsis. **A)** Imagen de microscopio electrónico de transmisión. **B)** Composición realizada a partir de varias imágenes de alto aumento y resolución que reconstruyen un segmento dendrítico. **C)** Se muestran dos espinas dendríticas (flechas) que reciben contactos excitatorios desde terminales axónicos (sinapsis axo-espinosas).

ARNm se revela posteriormente mediante autorradiografía o análisis inmunohistoquímico, respectivamente. El revelado autorradiográfico se realiza cubriendo las muestras de tejido con películas o emulsiones fotográficas que son sensibles a la radiactividad emitida por la sonda. Este fenómeno es equivalente al efecto de la luz en una película fotográfica convencional y permite obtener imágenes de los lugares donde se ha incorporado la molécula o isótopo radiactivos, indicando dónde se produce la síntesis de las proteínas de interés (v. Material web, Contenido complementario, Aplicación de la hibridación *in situ*).

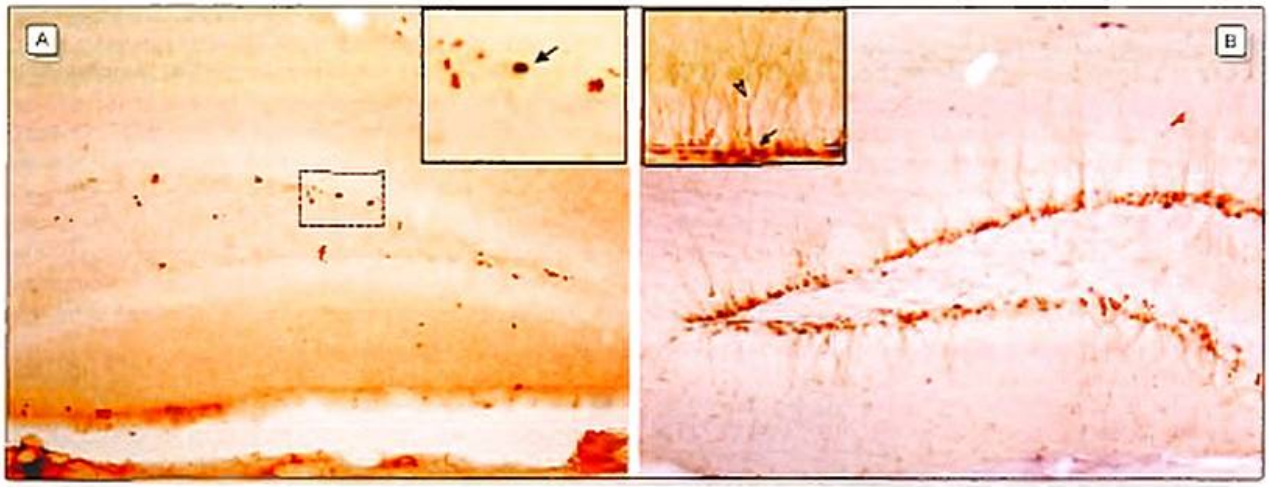


Figura 4-7. Estudio de neurogénesis adulta mediante las técnicas de detección inmunohistoquímicas. **A)** Sección de hipocampo de ratón adulto en la que se aprecian neuronas de nueva formación reveladas mediante inmunohistoquímica para bromodesoxiuridina (flecha negra). **B)** La inmunohistoquímica para doblecortina (DCX) permite observar neuronas inmaduras (flecha negra) y proyecciones dendríticas de nueva formación (punta de flecha hueca) en la circunvolución dentada del hipocampo de ratones adultos.

Técnicas de conteo: estereología

Uno de los aspectos que suele resultar clave en los análisis de los estudios histológicos consiste en la cuantificación de los diferentes elementos anatómicos o moleculares resaltados a través de las distintas técnicas o métodos de tinción.

Estos análisis cuantitativos y morfométricos pueden implicar desde estimaciones del número de neuronas, células gliales o sinapsis encontradas en una región cerebral hasta el cálculo del volumen de un núcleo cerebral o del tamaño de las propias células nerviosas, sus prolongaciones y sinapsis u otros elementos subcelulares.

Una de las herramientas más fiables para realización de todas estas estimaciones es la estereología, que se puede definir como un conjunto de métodos dirigidos a obtener información cuantitativa no sesgada de carácter geométrico-estadístico de un objeto de interés tridimensional, a partir de secciones bidimensionales del propio objeto. Los métodos de la estereología se han ido adaptando a las posibilidades de observación microscópica del sistema nervioso a través de microscopios ópticos y electrónicos. En función del tipo de microscopio empleado y del tipo de secciones estudiadas, es pues posible emplear métodos estereológicos específicos. Así, por ejemplo, en aquellos casos en que se emplean secciones relativamente gruesas y es posible realizar secciones ópticas de estas secciones, es decir, obtener varias imágenes a distintos niveles de profundidad dentro del grosor de una sección histológica, las técnicas del disector o fraccionador óptico permiten estimar el número de partículas (p. ej., neuronas) contenidas en un núcleo cerebral. Para ello basta con contabilizar un número de reducido de partículas que caen dentro de una serie de marcos de referencia o disectores que se sitúan de forma aleatoria dentro de la región interés, ocupando un volumen conocido. Posteriormente, mediante la aplicación de fórmulas matemáticas específicas, se podrá, por ejemplo, obtener una estimación no sesgada –no influida por la forma o el tamaño de los objetos cuantificados ni por criterios subjetivos del investigador– del número total de neuronas contenidas en una región cerebral concreta (Fig. 4-8). Para las estimaciones de elementos observables únicamente a través del microscopio electrónico, como las sinapsis, es posible igualmente hacer uso de métodos estereológicos a pesar de no poder tomar imágenes en diferentes planos ópticos dentro de una sección. En estos casos el principio de cuantificación es similar, si bien los disectores comparados no son ópticos sino físicos, y el volumen de cuantificación se construye a través de diferentes secciones consecutivas de la región cerebral estudiada. Mediante este método, conocido como disector físico, se hace posible, por ejemplo, estimar el número total de sinapsis formadas en una región cerebral sin necesidad de contabilizar todas y cada una de ellas (Fig. 4-8). Esta información resulta muy útil para establecer mapas citoarquitectónicos del cerebro y para estudiar los efectos que diferentes factores –como aspectos del desarrollo, manipulaciones hormonales o cambios neuroquímicos por exposición a drogas o fármacos, lesiones y enfermedades– pueden tener sobre la organización cerebral.

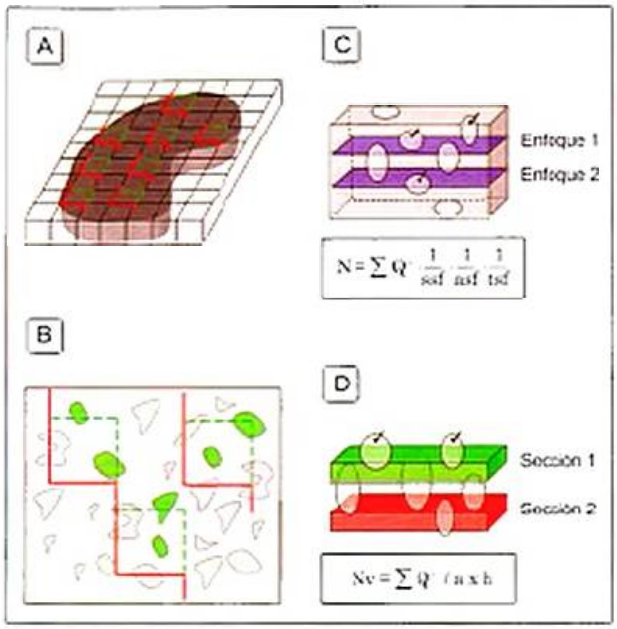


Figura 4-8. Cuantificación estereológica: disector óptico, físico y fraccionador. Las técnicas estereológicas permiten estimar de forma no sesgada el número total de neuronas de una región cerebral. **A)** Se realizan cortes seriados de la estructura cerebral y se superponen de forma sistemática una serie de ventanas de conteo o disectores sobre la superficie de las secciones. **B)** Las partículas que aparecen seccionadas dentro del espacio de conteo o disector serán contabilizadas, evitando aquellas que entran en contacto con las líneas prohibidas del disector (representadas en rojo). **C)** Cuando se trabaja sobre secciones con cierto grosor y microscopios que permiten tomar varios planos ópticos, se contabiliza el número de partículas que aparecen cortadas en el primer plano de enfoque y en el segundo plano de enfoque que forman el volumen del disector, despreciándose aquellas partículas que puedan aparecer cortadas en ambos planos del enfoque. El número total de neuronas (N) se obtiene multiplicando el total de neuronas contadas aplicando el disector óptico ($\sum Q^-$) por las recíprocas de las fracciones de sección (ssf), área (asf) y grosor (tsf) muestreadas (ssf: fracción de secciones muestreadas, proporción de secciones analizadas del total de secciones obtenidas al cortar de forma seriada toda la estructura; asf: fracción de área muestreada, proporción de área que es analizada en las secciones muestreadas; se calcula como la razón del área de la ventana de conteo y el producto de las distancias entre las posiciones del disector en los ejes x e y dentro del plano de una sección; tsf: fracción de grosor muestreado). **D)** Alternativamente, al emplear secciones de escaso grosor y microscopios que no permite obtener diferentes planos ópticos dentro de una sección, se puede estimar la densidad neuronal mediante el disector físico. En este caso, se contabilizan las partículas que aparecen seccionadas en un plano y desaparecen en el siguiente. El número de neuronas por volumen se estima como la razón del número total de partículas contabilizadas y el producto del área muestreada por el grosor de las secciones.

Otra de las aplicaciones más importantes de la estereología consiste en el cálculo del tamaño o volumen de regiones cerebrales. Para estimar el volumen de un área cerebral se puede aplicar el llamado principio de Cavalieri, que permite obtener estimaciones no sesgadas a partir del área ocupada por la región de interés previamente seccionada

de forma sistemática, es decir, produciendo cortes separados a intervalos regulares. A partir de imágenes digitalizadas, y con un *software* específico, el área de la región de interés puede, por ejemplo, ser calculada a través del trazado de sus límites. Finalmente, para obtener la estimación de volumen por Cavalieri se multiplica la suma de las áreas obtenidas de la región de interés en todas las secciones por la distancia existente entre secciones (Fig. 4-9). Si bien este método se aplica comúnmente a secciones histológicas, el mismo principio de Cavalieri se puede adaptar a las técnicas de neuroimagen modernas y realizar, por ejemplo, estimaciones volumétricas de regiones del cerebro humano a partir de imágenes de resonancia magnética que se corresponden con cortes de cerebro virtuales con un grosor e intervalo entre ellos conocidos.

Técnicas de estudio del tejido nervioso *in vivo*: neuroimagen estructural

Una de las primeras ocasiones en las que se empleó una técnica de imagen cerebral en la era moderna se produjo a

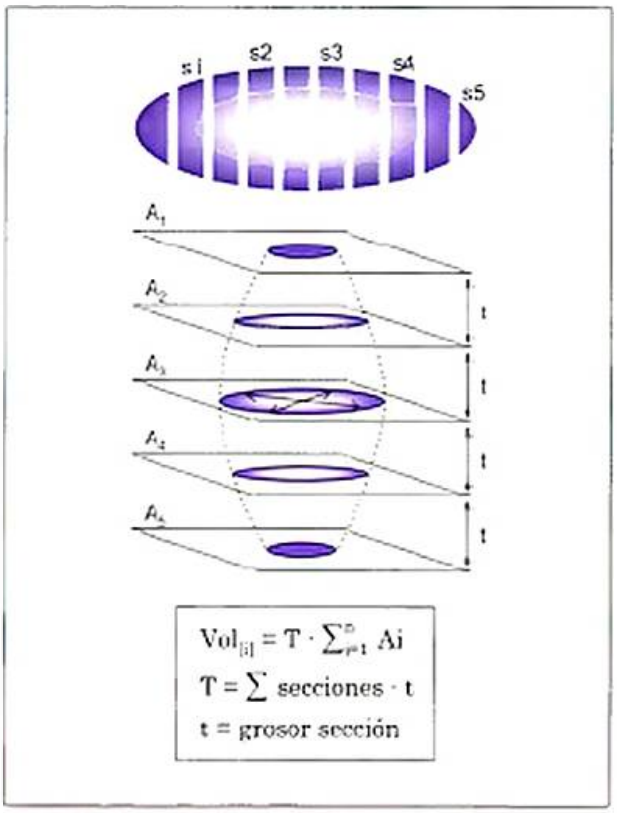


Figura 4-9. Estimación volumétrica de Cavalieri. El método estereológico de Cavalieri permite obtener la estimación del volumen de una estructura cerebral tridimensional (volumen de interés [$Vol_{[i]}$]) a partir del área ocupada por la estructura (área de interés: Ai) en secciones bidimensionales (S1, S2, etc.) tomadas de cortes seriados de un grosor conocido (t) que son realizados sistemáticamente desde el inicio hasta el fin de la estructura. Estimando el área ocupada por la región cerebral en un número determinado de secciones se puede derivar el volumen como el producto de la distancia (T) entre secciones (incluyendo su grosor) y el sumatorio de las áreas estimadas.

principios del siglo XX de manera accidental. Así, la realización de radiografías a un individuo con laceración y fractura craneal con motivo del violento golpe de un tranvía mostró una gran dilatación de los ventrículos por la presencia intracraneal de un medio gaseoso.

> Pese al fallecimiento del paciente descrito por Luckett en 1913 a los 4 días de la intervención realizada para extraer el gas del encéfalo del paciente y aliviar la presión intracraneal, este caso supuso uno de los primeros registros neumoencefalográficos descritos en la bibliografía.

El desarrollo posterior de la neumoencefalografía consistió en la insuflación de aire en el espacio subaracnoideo mediante punción lumbar, produciendo desplazamiento del líquido cefalorraquídeo que, al ser menos denso, aumentaba la visibilidad de los espacios que en condiciones normales no podían visualizarse durante la exploración con rayos X.

Tomografía computarizada

El desarrollo de la técnica de los rayos X (radiaciones electromagnéticas) permitió mejorar de forma importante la visualización de la anatomía cerebral de seres humanos *in vivo*.

> La técnica denominada tomografía computarizada (TC) consiste en una sofisticación de los rayos X convencionales y permite visualizar cortes o secciones del cerebro tanto en individuos sanos como en aquellos que presentan algún trastorno cerebral.

Sin embargo, la técnica mejora sustancialmente las características de las técnicas previamente mencionadas. Al respecto, la resolución espacial aumenta por la mejora del bajo contraste observable entre las distintas zonas del cerebro, y reduce el riesgo para la salud asociado a la neumoencefalografía. Los inventores de la TC, Godefrey Hounsfield y Alan Cormack, recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1979 por su trabajo y por la revolución que en medicina produjo su trabajo. Del mismo modo, la técnica también tuvo gran impacto en otras disciplinas científicas de la neurociencia. En particular, la TC permitió mejorar la capacidad de los neuropsicólogos para establecer relaciones ente la localización de las lesiones cerebrales de los pacientes y sus déficits cognitivos, a través de la observación de imágenes detalladas de la anatomía cerebral por un procedimiento prácticamente inocuo.

En general, la técnica de los rayos X consiste en la emisión de radiaciones electromagnéticas de la misma naturaleza que las ondas de radio o las microondas hacia una zona del organismo, con el fin de impresionar una placa fotográfica situada detrás de la región irradiada. En función de la densidad de los distintos tejidos del cuerpo, la tasa de absorción de dichos rayos variará y, con ella, también la imagen impresionada. La persona que va a ser explorada mediante TC yace sobre su espalda con la cabeza situada dentro de un gran cilindro que

contiene la fuente de rayos X en un lado y el detector en otro lado. El aspecto diferencial clave de la TC consiste en que el emisor y el receptor de rayos van rotando alrededor de la cabeza, obteniendo imágenes desde distintas perspectivas. Además, el emisor genera un único haz de rayos formando un plano. De esta forma, el haz de rayos llegará al receptor con mayor o menor intensidad según la densidad del tejido que traspase en cada uno de los cortes que realice. En función de la radiopacidad de las distintas estructuras en el interior del cráneo, las imágenes obtenidas variarán en torno a una escala de colores desde el blanco (hueso) al negro (líquido cefalorraquídeo). El cruce de la información desde las distintas perspectivas proporciona una imagen en dos dimensiones (2D) del plano explorado (p. ej., horizontal), permitiendo además la generación de distintos cortes a diferentes alturas (fig. 4-10). Al final se puede obtener una serie de 8-9 imágenes del cerebro que, combinadas por ordenador, pueden ser empleadas para generar una imagen tridimensional (3D) del cerebro. Estas imágenes permiten distinguir entre la sustancia gris y la sustancia blanca y pueden verse los ventrículos y otras estructuras cerebrales con una resolución de varios milímetros. Pese al bajo coste de la técnica, presenta algunos inconvenientes, como la invasividad y la baja resolución espacial y temporal, respecto a técnicas más modernas como la resonancia magnética.

> La manera en que la radiación afecta a la salud depende, entre otras variables, de la dosis de ésta. Mientras que la exposición a dosis bajas de rayos X no es perjudicial, se sabe que la exposición a cantidades masivas puede producir daños graves que comprenden desde quemaduras en la piel, caída del cabello, cáncer o, incluso, la muerte.

Imágenes por resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) se ha establecido desde su origen como la técnica de imagen que ofrece mayor resolución morfológica y anatómica. Su resolución espacial puede ser inferior al milímetro y su resolución temporal, inferior al segundo. Por ello, está permitiendo investigar los vínculos entre las características morfológicas, la función de los tejidos, el metabolismo, el volumen sanguíneo y la hemodinámica tanto en personas sanas como en pacientes con algún tipo de alteración. Además, se ha demostrado que la técnica es inocua, ya que la inserción del paciente en un campo magnético convencional para estos equipos no parece suponer un riesgo para la salud (habitualmente no se emplean campos superiores a 3 teslas, o 3 T).

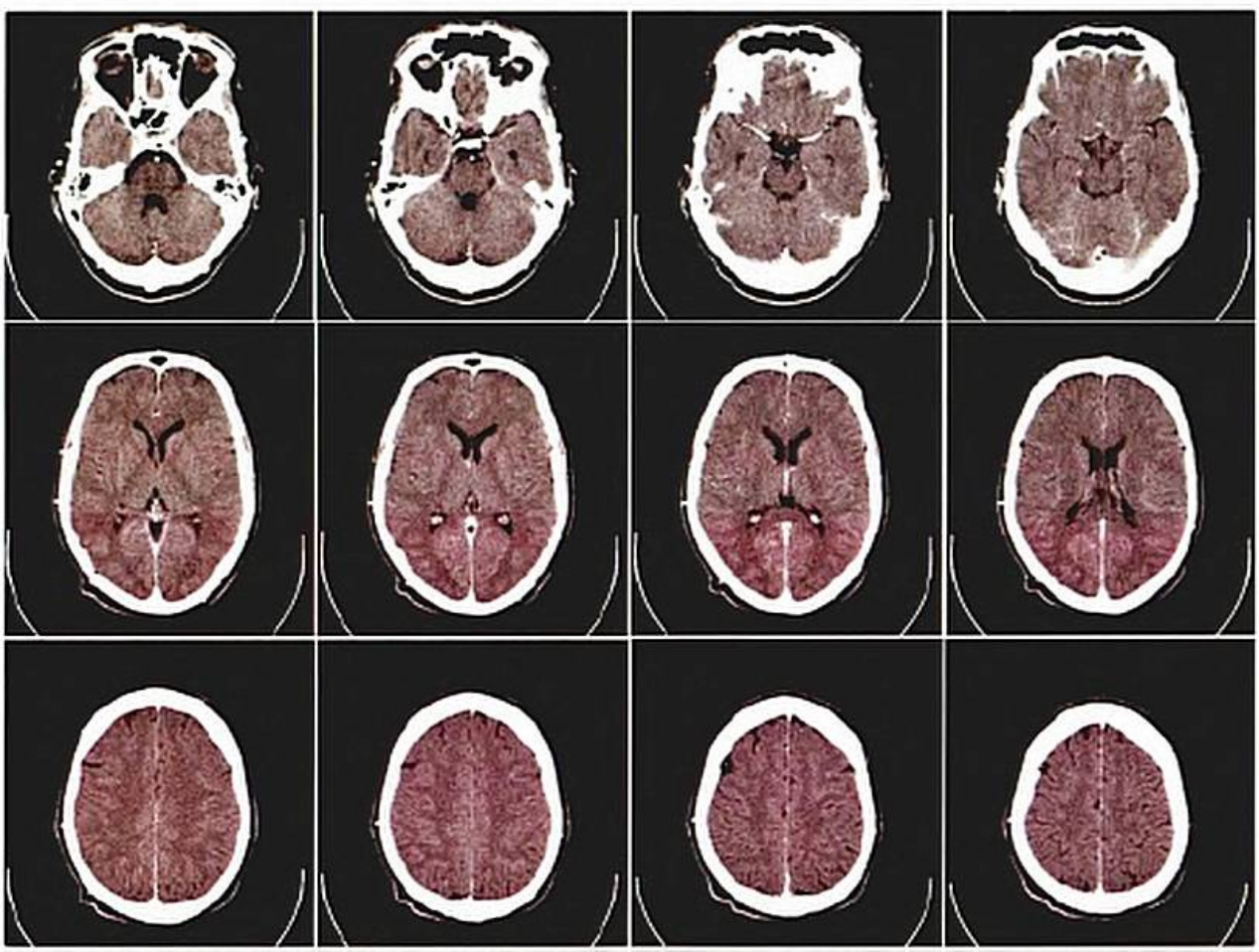


Figura 4-10. Serie de cortes obtenidos mediante tomografía computarizada de un cerebro humano empleando contraste intravenoso.

El tesla (T) es la unidad de medida de electromagnetismo dentro del sistema internacional de unidades (SI), denominada así en honor al físico y matemático austrohúngaro Nikola Tesla (1856-1943). 1 T equivale a 10.000 gauss (G) en el sistema cegesimal de unidades. Siendo el campo magnético de la Tierra de 0,3 a 0,7 G. El campo magnético empleado para resonancia magnética (1-3 T) es aproximadamente unas 30.000 a 80.000 veces superior al campo magnético de la Tierra, con el que se podría levantar un coche sin dificultad.

La explicación de los fundamentos técnicos de la RM excede los objetivos del presente capítulo. En todo caso es posible señalar algunas cuestiones básicas.

La RM se basa en el hecho físico de que un pequeño porcentaje de los protones de hidrógeno que componen el agua presente en el cuerpo humano son capaces de captar energía y alterar su orientación espacial cuando incide sobre ellos un pulso electromagnético de radiofrecuencia.

En RM se emplean estas ondas electromagnéticas para «bombardear» los tejidos a frecuencias de radio del orden de los megahercios. Estos protones hacen de antena emisora y receptora, de modo que la interrupción del pulso provoca la reorientación del núcleo con magnetismo, que pasa de un estado de alta energía a un estado de relajación o baja energía, «devolviendo» la energía que lo ha hecho desplazar. Esta devolución de energía puede ser captada desde el exterior mediante un sensor de campo magnético adecuado. El concepto de frecuencia de resonancia hace referencia a la frecuencia específica con la que cada núcleo con magnetismo resulta sensible. Los protones de los átomos de hidrógeno son los de interés en la RM (salvo en espectroscopia, como se verá más adelante). Una de las principales ventajas del estudio de este núcleo es el hecho de su elevada presencia en la mayor parte de los tejidos que conforman el sistema nervioso central (SNC) (Recuadro 4-2).

Contraste en resonancia magnética

Gracias a la RM es posible obtener, dentro de la misma sesión de registro, diferentes tipos de imagen que informan sobre las propiedades de los distintos tejidos observables en el sistema nervioso central. Cada una de estas imágenes muestra un contraste diferente (niveles de gris), lo que permite distinguir tejidos. El contraste está determinado por múltiples factores. De un modo sencillo, el contraste de la imagen dependerá del instante en el que se adquiera la imagen en cuestión, ya que los diferentes tejidos se comportan de manera distinta pues los protones del átomo de hidrógeno se relajan de forma diferencial en función del entorno fisicoquímico en el que se encuentren. En función del momento de adquisición de la imagen, se obtendrá una imagen de densidad protónica (con bajo contraste entre sustancia gris y blanca, que refleja la cantidad absoluta de protones de hidrógeno en un tejido), una imagen ponderada en T1 o una imagen ponderada en T2

Recuadro 4-2. Bases físicas de la resonancia magnética

El núcleo de los átomos de hidrógeno sólo tiene un único protón, que tiene una propiedad denominada *espín* y que lo hace comportar como un pequeño imán. Así, los protones de los átomos de hidrógeno giran sobre su propio eje, estando el eje de cada protón orientado al azar en el espacio. El equipo de RM utiliza un potente electroimán para alinear todos los ejes de los protones en el mismo sentido, para después someterlos a pulsos de radiofrecuencia. Al cesar el pulso, los protones de los átomos de hidrógeno que conforman los distintos tejidos cerebrales se reorientarán, devolviendo la señal que recibieron. La señal será captada mediante receptores electromagnéticos (antena) situados en la proximidad de la cabeza. La amplitud y la frecuencia de dicha señal son procesadas por un ordenador, con el fin de identificar la densidad de protones existentes en el medio del que forman parte. El posproceso de toda la información obtenida permite la reconstrucción de imágenes en 2 y 3 dimensiones del interior de la cabeza. La presencia de variaciones en la densidad de protones de hidrógeno en las distintas partes del cerebro (líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca) y en su recubrimiento óseo producirá una imagen en escala de grises en la que podrán distinguirse las diferentes regiones anatómicas del cerebro.

(Fig. 4-11). Las imágenes en T1 y T2 tienen un alto contraste, es decir, permiten distinguir con claridad las diferencias entre sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Las imágenes en T1 informan sobre la anatomía y permiten la detección de cambios morfológicos. Por otra parte, las imágenes en T2 aportan información sobre la fisiopatología, siendo muy útiles en la localización de lesiones en el SNC. En la figura 4-11 se puede observar el diferente comportamiento de los tejidos en los diferentes tipos de imagen.

Así, es posible medir el tamaño de determinadas estructuras del cerebro o del cerebro completo. Para ello, es preciso dibujar regiones de interés sobre las imágenes de RM obtenidas y calcular cuál es el área o el volumen (en este caso se lo denomina volumen de interés) contenido dentro de esa área dibujada. Se trata de un procedimiento que puede

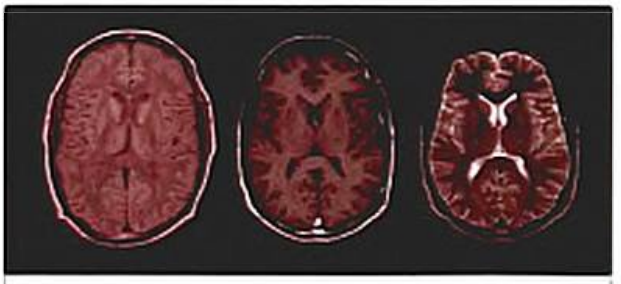


Figura 4-11. Imágenes de densidad protónica, potenciada en T1 y potenciada en T2. Las imágenes en T1 muestran gris la sustancia gris y blanca la sustancia blanca, siendo el líquido cefalorraquídeo negro. Las imágenes en T2 muestran la sustancia gris en blanco, la sustancia blanca en gris y el líquido cefalorraquídeo en blanco.

ser aplicado a diferentes modalidades de imagen obtenidas con RM, pero habitualmente se realiza sobre las imágenes potenciadas en T1 con adquisiciones de alta resolución espacial (Fig. 4-13). No obstante, es un procedimiento costoso en cuanto al tiempo, ya que implica que una o varias personas dibujen esas regiones de interés sobre las imágenes de RM y que posteriormente se realicen estudios de fiabilidad entre evaluadores.

> La RM es una técnica útil para identificar las lesiones de un paciente, ya que éstas generan variaciones en la señal proveniente de la relajación de los protones de hidrógeno en las regiones cerebrales sobre las que se sitúan y, por lo tanto, pueden ser observadas en las imágenes obtenidas. Éste es el caso de los tumores cerebrales, los accidentes cerebrovasculares o los traumatismos craneoencefálicos (Fig. 4-12).

> **Volumetría y análisis de regiones de interés.** La morfometría o volumetría tradicional tiene como objetivo estudiar las propiedades morfológicas de una estructura anatómica determinada, como el volumen, la longitud, etcétera.

En todo caso, este procedimiento es de enorme utilidad para la medición de diferentes estructuras, como el hipocampo, aunque no es sensible a pequeños cambios en el volumen de las estructuras, que pueden pasar desapercibidos para el investigador. En estos casos puede resultar de utilidad

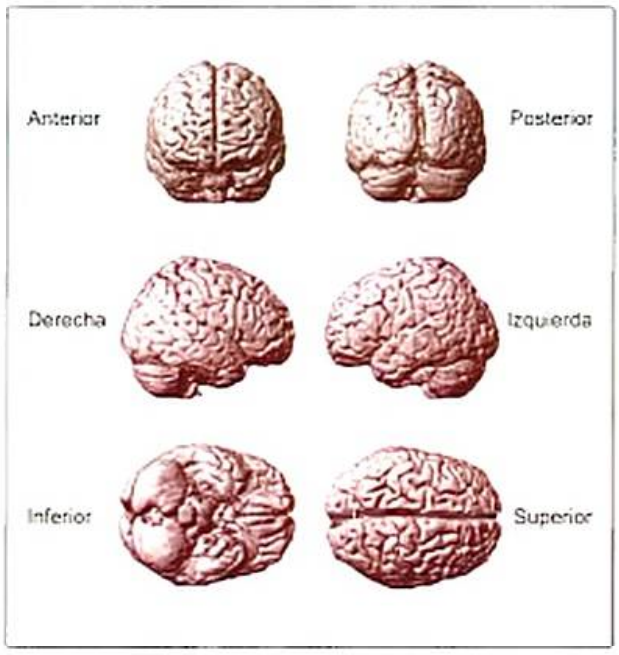


Figura 4-12. Imagen potenciada en T1 reconstruida en 3D. Se trata del cerebro estandarizado MNI (*Montreal Neurological Institute*), sobre el que la mayoría de los investigadores informan los resultados de sus trabajos científicos.

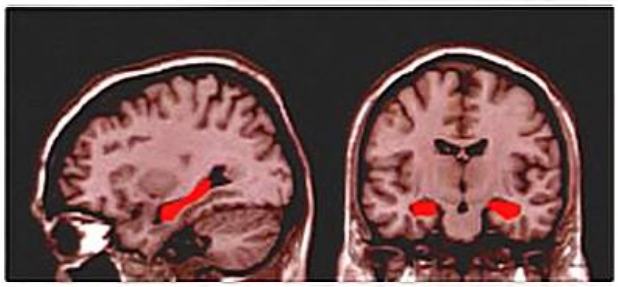


Figura 4-13. Volumetría. En las imágenes se han señalado en color rojo las regiones cuyo volumen va a ser medido (hipocampos).

el uso de procedimientos más automatizados, como la morfometría basada en vóxeles.

Morfometría basada en vóxeles. Existen numerosas evidencias de que el cerebro cambia su estructura y, en los últimos años, se ha mostrado que estos cambios son mucho más rápidos de lo que se pensaba. El desarrollo del individuo, el envejecimiento, el abuso de drogas, las enfermedades psiquiátricas, la presencia de entornos enriquecidos o pobres, el aprendizaje, etc. influyen rápidamente en el volumen cerebral.

> Mediante el uso de la morfometría basada en vóxeles es posible comparar la concentración de sustancia gris de una región del cerebro entre diferentes grupos de individuos o en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

El procedimiento permite investigar las diferencias focales en la anatomía cerebral, incluyendo pequeñas diferencias entre individuos (Fig. 4-14). Para ello se necesitan imágenes de RM con alta resolución, para su segmentación (procedimiento por el que se separa la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo) y su normalización (deformando la imagen del cerebro hasta situarla en un tamaño estándar utilizado por la mayoría de investigadores), lo que permite realizar análisis estadísticos para cada uno de los vóxeles que forman la imagen y estudiar grupos más o menos grandes de individuos. El procedimiento generalmente utilizado implica la comparación de un grupo de participantes con alguna característica de interés (enfermedad: demencia, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, etc. o con algún tipo de habilidad específica: navegación espacial –taxista–, habilidad para hacer juegos malabares, etc.). Estos estudios han mostrado una diferencia entre el volumen de la sustancia gris en diferentes regiones del cerebro para diferentes grupos de participantes (taxistas, malabaristas, etc.). Incluso es posible emplear esta metodología para el estudio de asimetrías cerebrales.

Imágenes de difusión

Todas las moléculas manifiestan un movimiento térmico cuando su temperatura es mayor que el cero absoluto.

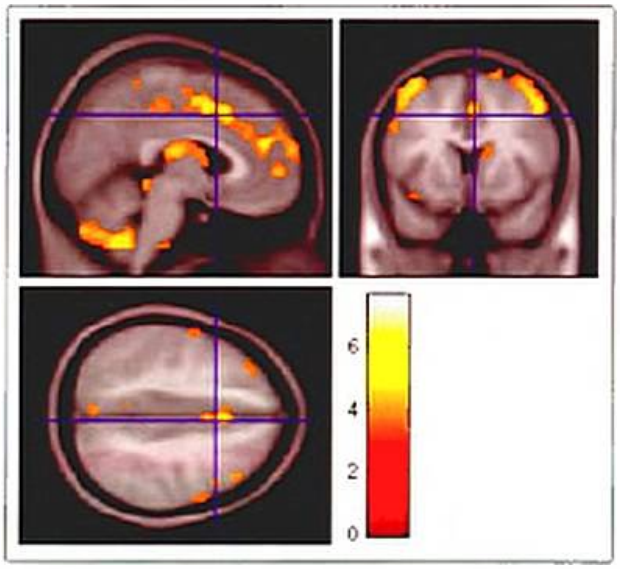


Figura 4-14. Morfometría basada en vóxeles. Las imágenes muestran las regiones en las que existe una diferencia en el volumen de la sustancia gris entre un grupo de pacientes con traumatismo craneoencefálico y un grupo de controles sanos.

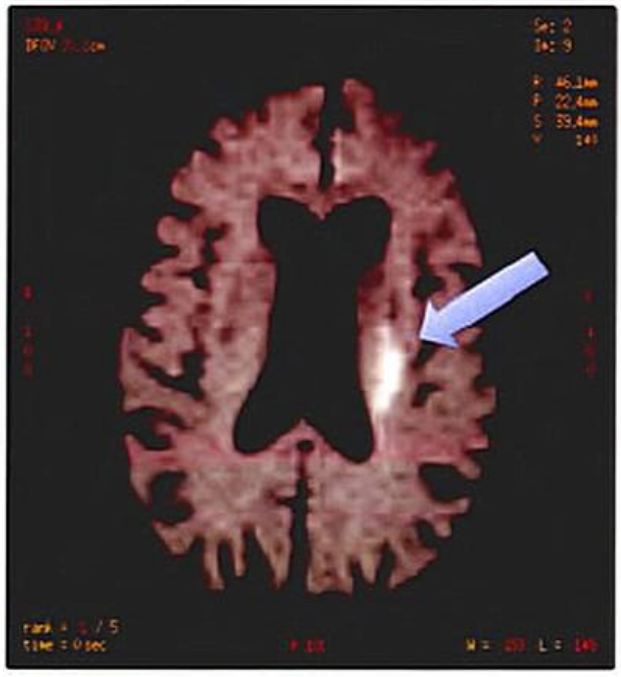


Figura 4-15. Imagen de difusión en la que se observa un infarto en fase aguda (hiperintenso).

> Las imágenes de difusión por RM se basan en un movimiento browniano de las moléculas de agua en el espacio, de modo que, la intensidad de cada vóxel de la imagen está reflejando una medida de la tasa de difusión de las moléculas de agua en ese pequeño espacio.

Este movimiento de las moléculas es aleatorio cuando no se ve restringido por ninguna estructura, y es aproximadamente igual en todas las direcciones del espacio, por lo que se dice que el movimiento es isotrópico.

La RM aporta unas imágenes sensibles para medir la difusión del agua en el cerebro. De este modo, aquellas regiones del cerebro cuya difusión se ve disminuida por alguna razón se observan hiperintensas en la imagen de RM (fig. 4-15). Algunas enfermedades muestran una restricción de la difusión, por ejemplo, las enfermedades desmielinizantes o en las que hay edema citotóxico. Así, las imágenes de difusión por RM constituyen un procedimiento bien establecido para detectar, por ejemplo, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, etc. mediante la identificación de áreas hiperintensas en la imagen.

Tensor de difusión. Sin embargo, el movimiento browniano descrito no es igual en los tres ejes del espacio en aquellos lugares donde la difusión del agua se ve restringida por algún tipo de limitación estructural. Así, cuando el movimiento es mayor en una dirección que en otras, se dice que éste es anisotrópico. Esto es lo que ocurre en la sustancia blanca cerebral, en la que el movimiento se ve limitado en la dirección perpendicular al axón. Por el contrario, el movimiento de estas moléculas es mayor en la dirección paralela al axón. Esta propiedad puede ser utilizada para definir la dirección de los axones contenidos dentro de cada vóxel de la imagen, que es en la que se basan las imágenes de DTI. Es, por lo tanto, una aplicación específica de las técnicas de difusión que permite estudiar la direccionalidad y la magnitud de la difusión del agua, y la visualización en vivo de la microestructura de los tejidos, aportando detalles sobre las características y la integridad de la sustancia blanca cerebral.

La realización de un estudio de DTI implica la obtención de diferentes imágenes sensibles al movimiento de las moléculas de agua en, al menos, seis direcciones predefinidas (la mayoría de los estudios actuales usan un número mayor, siendo habitual 15, 25, etc.). Así, mediante la obtención de este amplio número de imágenes y su posproceso se pueden calcular diferentes índices que describen la microestructura de la sustancia blanca (fig. 4-16). Algunos de los índices más frecuentes son el coeficiente de difusión aparente, que es una medida de la magnitud del movimiento molecular dividido por la difusividad total; la anisotropía fraccional, que es una medida relacionada con la direccionalidad de la difusión y con la forma del tensor de difusión en cada vóxel, la anisotropía relativa, que es una proporción entre las partes anisotrópica e isotrópica del tensor, y el *volume ratio*, que refleja la relación entre el volumen del elipsoide y el de una esfera cuyo radio es la difusividad media.

Para visualizar esta información de un modo sencillo, es habitual emplear mapas de color (fig. 4-16) en los que cada uno de los tres ejes que describen la dirección de las vías es coloreado con rojo (izquierda-derecha), verde (anterior-posterior) y azul (superior-inferior). Las imágenes de tensor de difusión puede verse afectadas por diferentes enfermedades o trastornos. La desorganización o lesión de algunos tractos en el cerebro se verá reflejada en las medidas de ani-

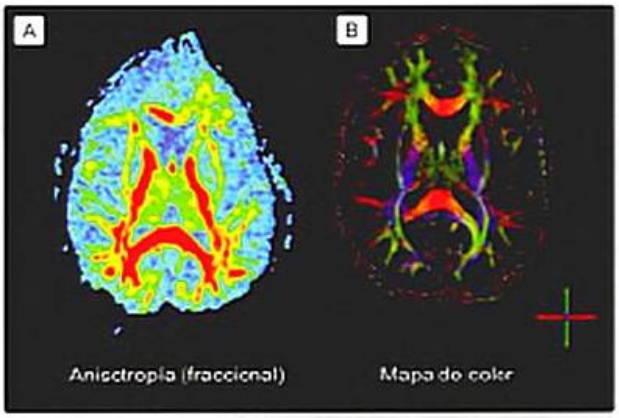


Figura 4-16. Imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión (DTI). A) Mapa de anisotropía fraccional de un paciente con un traumatismo craneoencefálico frontal derecho. B) Mapa codificado en colores en un individuo sano, de modo que las fibras anteroposteriores quedan coloreadas en tonalidades verdes; las fibras de izquierda a derecha, en rojo, y las fibras ascendentes-descendentes, en azul.

sotropía, como han mostrado diferentes estudios en envejecimiento, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, etcétera.

Recientemente, se ha desarrollado un procedimiento de análisis denominado imágenes por espectro de difusión (*diffusion spectrum imaging*, DSI), que permite un mayor nivel de análisis y detección de la dirección de las fibras, sobre todo en aquellos lugares donde las fibras se cruzan, algo que es complejo de analizar mediante técnicas convencionales de DTI.

También es posible aplicar a las imágenes de tensor de difusión los procedimientos de la morfometría basada en vóxeles ya descritos, que permiten caracterizar la existencia de cambios (o diferencias entre grupos) en la sustancia blanca cerebral. De este modo, es posible detectar qué conexiones del cerebro cambian a lo largo del tiempo en un grupo de pacientes que han sufrido algún tipo de lesión cerebral, o estudiar qué áreas guardan algún tipo de relación con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Fig. 4-17).

Tractografía. La tractografía es un tipo de imagen que se obtiene a partir de las imágenes de DTI. La información direccional de las imágenes puede ser utilizada para seguir la ruta de algunos de los tractos principales, lo que permite la visualización de las fibras de sustancia blanca cerebral en imágenes tridimensionales. Éstas, más allá de su belleza, resultan de gran utilidad en el contexto clínico. Por ejemplo, en el ámbito de la neurocirugía, indican al cirujano la localización específica de algunos tractos de interés, permitiendo una mejor planificación de la intervención (Fig. 4-18).

Espectroscopia por resonancia magnética

En espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se pretende cuantificar la concentración de protones de algunos compuestos químicos que se encuentran diluidos en el medio acuoso de los tejidos, en el cual realizan funciones metabólicas específicas (de donde deriva su nombre: metabolitos).

> Así, la ERM es una técnica que permite la medición incruenta de la concentración de determinados metabolitos en una región de interés seleccionada en el cerebro.

No se trata realmente de imagen anatómica, sino de metabolismo o fisiología cerebral, y su aplicación se beneficia del uso de altos campos magnéticos. Así, aporta información bioquímica de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de diferentes enfermedades que afectan al SNC. Hoy es la única técnica que permite informar sobre el estado neuronal y glial del cerebro de un modo no invasivo y sin la necesidad de recurrir al uso de agentes externos.

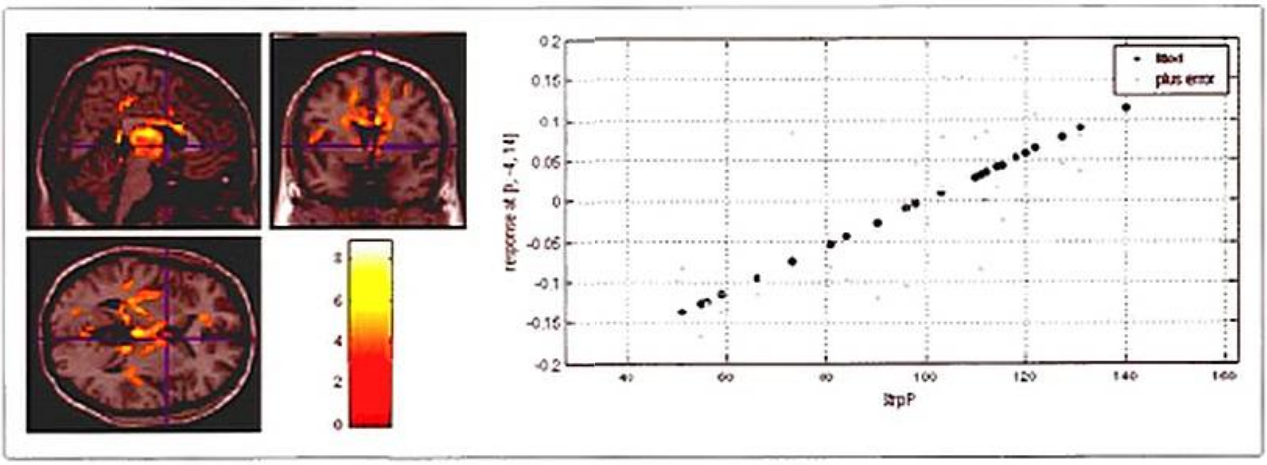


Figura 4-17. Se observan las áreas de la sustancia blanca cerebral que muestran una correlación con la velocidad lectora en un grupo de participantes sanos. Se trata de un análisis de correlación entre la anisotropía fraccional y el número de palabras leídas en un tiempo fijado. En la gráfica de la derecha se observa una relación directa en la cual a mayor velocidad lectora, mayor anisotropía.

Figura 4-18. Tractografía. Se muestra en tres secciones diferentes la reconstrucción mediante tractografía de distintas vías de interconexión cerebral o haces de sustancia blanca de un solo individuo.

El procedimiento exige la identificación y selección de una o varias regiones del cerebro de la que se van a obtener los datos. Dado que la concentración de los metabolitos de interés es varios órdenes de magnitud inferior a la del agua en la que se encuentran disueltos, es preciso eliminar la señal de esta última para que sean detectables las pequeñas concentraciones de los metabolitos. Éstas se mostrarán en un gráfico que reflejará la composición química de un tejido, de modo que la altura de cada pico indica la concentración o cuantificación de metabolitos en la región seleccionada (fig. 4-19).

También es posible la obtención de índices o cocientes que ponen en relación las diferentes concentraciones de estos metabolitos. Por ejemplo, el cociente colina/creatina permite una cuantificación del grado de proliferación celular en tumores y el cociente mioinositol/creatina refleja alteraciones hipocampales. Incluso pueden ser útiles para el estudio de los procesos cognitivos, como el cociente NAA/colina, que es un buen marcador en el hipocampo para predecir el rendimiento de la memoria verbal.

Recuadro 4-3. Metabolitos observados con mayor frecuencia

- N-Acetilaspartato (NAA): su papel exacto no se conoce, pero sólo se encuentra en el SNC, ya que se produce en la mitocondria de la neurona. Por ello, se lo considera un marcador neuronal que indica la densidad de neuronas y guarda relación con la capacidad de recuperación neuronal tras una lesión.
- Creatina: generalmente se utiliza como metabolito de referencia, ya que la longitud del pico que genera suele ser constante, y refleja el estado del sistema energético celular y su almacenamiento.
- Colina: es un precursor de la síntesis de acetilcolina y de la fosfatidilcolina de las membranas celulares. Por ello, se puede tomar como un marcador de un aumento del metabolismo de las membranas, por ejemplo, en procesos proliferativos (tumores cerebrales) o en procesos de degradación de membrana (como en las enfermedades desmielinizantes).
- Mioinositol: es un marcador específico glial.
- Lactato: es un marcador de metabolismo anaerobio, de modo que este pico no es detectable en el SNC sano, pero sí en condiciones patológicas, como la isquemia/hipoxia.
- Lípidos móviles: se toman como marcadores de necrosis, de gran utilidad en determinadas situaciones patológicas.

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

Otro conjunto de procedimientos derivados del registro y la estimulación eléctrica en el cerebro ha ido evolucionando a lo largo de años para proporcionar información sobre la función del cerebro.

Figura 4-19. Espectroscopia. Se observan dos gráficos correspondientes a dos regiones diferentes seleccionadas en un paciente. Se observan diferentes concentraciones de metabolitos para cada una de ellas. Esta información permite al radiólogo establecer el diagnóstico apropiado para cada paciente. Las dos gráficas muestran diferencias de amplitud entre varios de los picos medidos en las dos regiones seleccionadas, como en el caso del pico denominado mioinositol (INO), relacionado con la integridad de las células gliales. COL: colina; CRT: creatina; NAA: *N*-acetilaspartato.

Quizás uno de los primeros antecedentes del estudio neurofisiológico del cerebro procede de los experimentos de Luigi Galvani en el siglo XVIII. En ellos se proporcionaron las primeras pruebas sobre la relación entre la corriente eléctrica y la actividad del sistema nervioso.

En particular, la observación de la contracción de las ancas de rana colgadas de un cable en un mercado callejero durante la caída de rayos de una tormenta llevó a Galvani a establecer las bases de las técnicas de registro y estimulación eléctrica del sistema nervioso.

Registro de la actividad eléctrica de neuronas únicas y pequeños grupos

Buena parte del conocimiento actual sobre el funcionamiento del sistema nervioso se debe al desarrollo de métodos de registro invasivos de la actividad eléctrica de las neuronas. Estos métodos permiten el registro intracelular o extracelular de una unidad celular (mediante el registro de la actividad de la membrana y sus canales con técnicas como el *patch-clamp*), así como el registro extracelular de la actividad de grupos discretos de células.

> El término *patch-clamp* se refiere a un conjunto de técnicas electrofisiológicas que permiten el estudio del comportamiento de canales iónicos individuales en células nerviosas mediante el pinzamiento de la membrana celular empleando micropipetas de vidrio.

En la situación de registro se insertan uno o varios microelectrodos en el tejido cerebral. En función del tipo de sensor empleado, la actividad registrada corresponderá bien a cambios en el potencial de membrana de una neurona individual, bien a los del potencial de un conjunto más amplio de neuronas que permanecen próximas entre sí.

> El principal objetivo del registro de la actividad de las neuronas se centra en el estudio de las variaciones del potencial eléctrico generadas por las variaciones en la tasa de disparo de dichas células ante distintas manipulaciones experimentales.

Las neuronas de diferentes regiones cerebrales muestran patrones espontáneos de descarga, incluso en ausencia de estimulación, que pueden variar desde 1 a 100 descargas por segundo. El registro de la actividad de neuronas individuales trata de establecer diferencias de descarga respecto a dichos niveles basales. Por otro lado, el uso de microelectrodos con punta de mayor tamaño para el registro de unidades múltiples ofrece a los investigadores la posibilidad de estudiar el comportamiento de grupos celulares funcionalmente relacionados. Este tipo de experimentos puede ayudar a explicar la forma en que se produce la codificación neuronal en los procesos cognitivos. No obstante, y dado el alto grado de invasividad de la técnica, el empleo de esta metodología en seres humanos suele verse restringido al estudio de pacientes neurológicos prequirúrgicos.

En animales experimentales, sin embargo, estas técnicas permiten observar *in vivo* la actividad neuronal durante la realización de diversas tareas con demandas cognitivas específicas. Por ejemplo, en el ámbito de estudio del aprendizaje y la memoria espacial, la investigación neurofisiológica dirigida a registrar la actividad de poblaciones neuronales del hipocampo ha dado como resultado el descubrimiento por parte de O'Keefe y Dostrowsky en 1971 de células que participan de forma específica en la codificación de lugares, permitiendo la elaboración de un mapa cognitivo o representación del espacio. Estas neuronas, denominadas «células de lugar», se descargan cuando los animales se sitúan en localizaciones precisas del espacio y permiten informar al sujeto de su posición. Asimismo, más recientemente (2000) se observó que estas células de lugar son algo más que indicadores espaciales y que pueden codificar información relacionada con aspectos episódicos. Por ejemplo, estas células llegan a codificar la información de dónde ha estado y hacia dónde se dirige un animal durante una prueba de alternancia de lugar en un laberinto en T modificado, información que se relaciona con la formación de memorias episódicas (v. Material web. Contenido complementario. Electrofisiología *in vivo* y células de lugar).

Por otro lado, uno de los ejemplos más ilustrativos de la aplicación de esta metodología al estudio de los procesos cognitivos superiores es el de los trabajos del español Joaquín Fuster con primates. En particular, este autor ha venido estableciendo la importancia de determinadas porciones de las cortezas prefrontales en el mantenimiento a corto plazo de información relevante para la tarea en curso (memoria de trabajo). En estas situaciones investigadas, los sujetos experimentales son entrenados para asociar la aparición de una señal con la obtención de una recompensa que se demora unos segundos. Los primates obtienen la recompensa en función de su capacidad para recordar la posición indicada por la señal tras el transcurso del período de demora. Según los resultados de estos trabajos, existen neuronas en las cortezas prefrontales dorsolaterales que permanecen activadas durante dichos intervalos de tiempo y cuya finalidad consistiría en mantener activa la información relativa a la localización de la señal que marca la recompensa.

Otra variante de la técnica de registro directo invasivo de la actividad eléctrica cerebral consiste en la aplicación de «mantas» de electrodos sobre la superficie del cerebro para la obtención de corticografías. Dichas mantas están formadas por una superficie de material flexible que incorpora una serie de electrodos (entre 20 y 60 electrodos) cuya distancia entre sí determinará el nivel de resolución espacial de las respuestas observadas. Las mantas se sitúan sobre la superficie del cerebro de los individuos (subduralmente), con el fin de registrar la actividad de la superficie cerebral. Una de las más claras ventajas de la técnica frente a las técnicas no invasivas análogas como el electroencefalograma (EEG) convencional es el mayor nivel de resolución espacial en la localización de la actividad eléctrica del cerebro (del orden de los milímetros). Una de las aplicaciones más directas de esta técnica se ha desarrollado en torno al ámbito de la cirugía de la epilepsia en seres humanos. En este contexto la técnica permite localizar con gran precisión la localización del foco epileptógeno que se ha de extirpar, y proporciona una descripción detallada de las áreas que

deben ser preservadas para la conservación de funciones básicas para el individuo. A menudo las mantas de electrodos, una vez colocadas, pueden permanecer implantadas en el cerebro del paciente durante los días anteriores a la cirugía de cara a monitorizar la actividad epileptógena de interés.

Electroencefalograma y potenciales evocados

El electroencefalograma es una técnica de registro de la actividad eléctrica cerebral no invasiva que proporciona información neurofisiológica con una precisión de milisegundos y que, por lo tanto, ayuda a revelar dicha dinámica de la función cortical.

Como punto de partida, la electricidad puede ser definida como el flujo de electrones desde un cuerpo que contiene más carga (más electrones) a otro con carga menor. El polo negativo tiene mayor carga eléctrica y el positivo es el que menos carga tiene. El voltaje refleja la diferencia de potencial eléctrico entre los dos polos. Por ello, la corriente eléctrica –que se mide en amperios (unidad de intensidad de corriente eléctrica)– puede definirse como el flujo de electrones que se establece entre el polo negativo y el positivo por unidad de tiempo.

Cuando una neurona es excitada, la permeabilidad de la membrana que la envuelve cambia, permitiendo la libre circulación de iones a su través (principalmente, el sodio). Transcurrido un periodo de tiempo corto, se restaura el equilibrio inicial. Este movimiento de iones da lugar a una corriente dentro de la célula, transmitida a los tejidos cercanos y denominada «corriente de volumen». Pueden distinguirse dos tipos de actividad neuronal: el potencial de acción (propagación del campo eléctrico a lo largo de las fibras nerviosas) y los potenciales postsinápticos.

El potencial de acción puede describirse como un cuadripolo, cuyos campos eléctrico y magnético decaen más rápidamente que los del dipolo.

Un dipolo eléctrico es un sistema de dos cargas de signo opuesto e igual magnitud cercanas entre sí.

El potencial postsináptico se puede describir como un dipolo eléctrico que dura varias decenas de milisegundos. La suma de dicho flujo da por resultado potenciales de conducción de volumen que pueden ser registrados en el cuero cabelludo, como en el caso del EEG (Figura 4-20). Cada uno de los canales de registro (líneas continuas) que muestra el EEG corresponderá a la diferencia de potencial registrada por cada electrodo en la región cerebral adyacente a él.

Una de las medidas derivadas del EEG más empleadas en neurociencia cognitiva para el estudio de las relaciones entre los cambios en la actividad eléctrica cerebral y el procesamiento cognitivo son los potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos (término en inglés *Event Related Potentials* o ERPs).

Los potenciales evocados cerebrales son fluctuaciones de voltaje visibles en el EEG e inducidas por los cambios de la actividad del cerebro, que están asociadas temporalmente a la ocurrencia de estímulos sensoriales, motores o sucesos cognitivos.

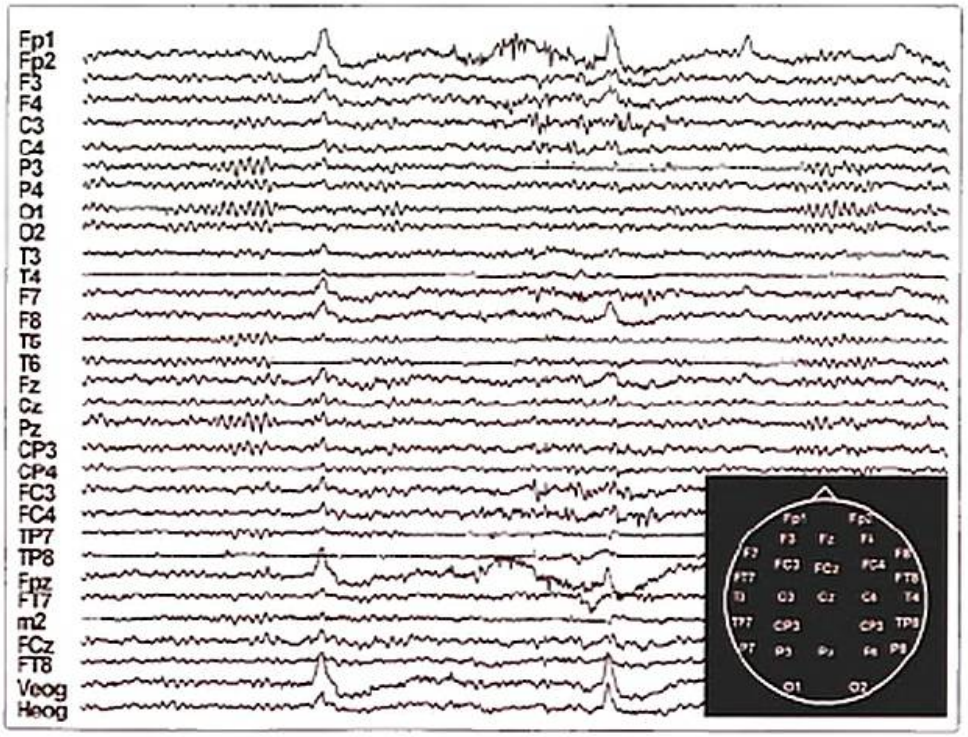


Figura 4-20. Electroencefalograma. Registro continuo de la actividad electroencefalográfica durante un periodo de 10 segundos de duración. A la derecha, abajo, se muestra una representación esquemática de la colocación de los 28 electrodos de registro empleados y posicionados sobre la superficie del cuero cabelludo de acuerdo con el sistema internacional 10-20.

Los potenciales evocados proporcionan una medida directa y no invasiva del curso temporal de la actividad cerebral, y consisten en una secuencia de fluctuaciones de voltaje positivas y negativas, denominadas componentes. Los componentes reflejan diferentes procesos sensoriales, motores y cognitivos que se clasifican en función de su distribución en el cuero cabelludo, su respuesta a las variables experimentales, su polaridad (positiva o negativa) y su latencia (Fig. 4-21 y Recuadro 4-4).

> Existen componentes de los potenciales evocados exógenos o tempranos y endógenos o tardíos. Mientras los primeros responden principalmente a variables externas al individuo, como las características físicas de los estímulos (cuya latencia suele ser inferior a los 100 ms), los endógenos están más relacionados con variables psicológicas (con latencias superiores a los 100 ms).

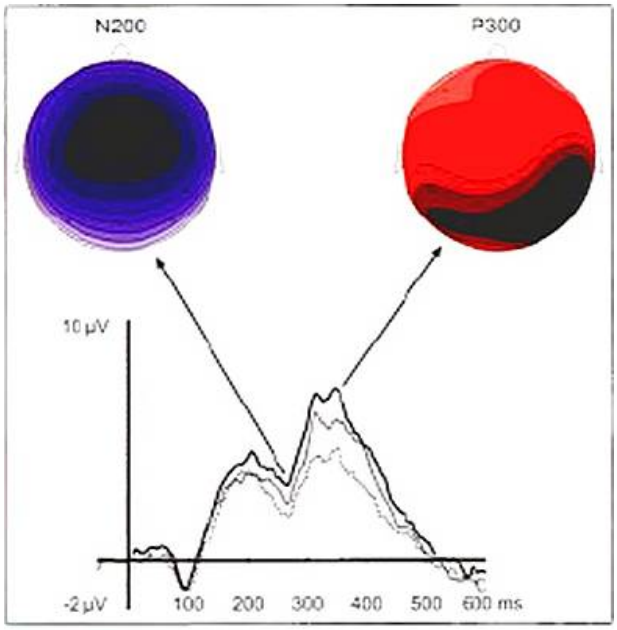


Figura 4-21. Potenciales evocados. En la parte inferior se muestra la representación en ejes de coordenadas de un potencial evocado visual ante un estímulo diana que debía ser respondido (electrodo Pz). Cada línea del trazado representa un potencial evocado en condiciones experimentales diferentes (línea punteada: primera respuesta del individuo en la tarea; línea fina: segunda respuesta; línea gruesa: tercera respuesta consecutiva). Cada línea de la gráfica fue obtenida calculando el promedio de 30 respuestas individuales de cada individuo, en un grupo de 15 participantes. En la parte superior de la figura se muestran los topogramas obtenidos mediante 28 electrodos de registro durante dos momentos temporales diferentes (260 y 350 ms), coincidiendo con los componentes denominados N200 (con distribución frontocentral) y P300 (con distribución parietal). Como puede observarse, los picos o componentes de los potenciales N200 y P300 muestran diferencias de amplitud entre las tres condiciones experimentales comparadas. Una posible interpretación de los datos sería que la respuesta cerebral aumenta a medida que los participantes consolidan en su memoria la regla de respuesta.

Recuadro 4-4. Los potenciales evocados y sus componentes

Una onda o componente puede ser cuantitativamente caracterizada mediante tres dimensiones: amplitud, latencia y distribución en el cuero cabelludo. La amplitud proporciona un indicador de la extensión de la actividad neural y de cómo el componente responde funcionalmente a las variables experimentales. La latencia, o momento temporal en el que el pico de amplitud tiene lugar, aporta información sobre el curso temporal de dicha activación. La distribución por el cuero cabelludo proporciona información del gradiente de voltaje de un componente en un momento temporal concreto, y suele relacionarse con las estructuras anatómicas subyacentes. Pese a que existen dificultades a la hora de determinar qué regiones anatómicas específicas son responsables de un determinado componente, la distribución espacial de éste aporta información complementaria a la ofrecida por la amplitud y la latencia, permitiendo –por ejemplo– la realización de inferencias para determinar si dos estímulos generan patrones de actividad neural diferente y, por lo tanto, procesos funcionales distintos.

A continuación, se revisarán algunas de las principales fases de la medición de los potenciales evocados cerebrales, haciendo referencia a los conceptos de adquisición, amplificación, promediado, representación gráfica y análisis.

Adquisición

El proceso de adquisición de la señal constituye la primera fase del registro de la actividad eléctrica cerebral. Los electrodos son los captadores de dicha señal y deben estar compuestos de materiales conductores químicamente inactivos –como el oro, la plata, o el platino–, para evitar que alteren el registro. Los electrodos se aplicarán a la superficie del cuero cabelludo junto con el uso de un gel electrolítico (salino) y abrasivo que contribuye a reducir la resistencia de la piel producida por el estrato córneo. Otro de los aspectos que deben tenerse en cuenta es el posicionamiento de los electrodos a lo largo del cuero cabelludo. El *sistema internacional 10-20* proporciona una forma estandarizada de colocación de los electrodos. Dicho sistema recibe su nombre del hecho de que las posiciones básicas para la ubicación de los electrodos distan entre sí un 10 o un 20 % de la medida total del cráneo, considerada a partir de los ejes sagital (desde el nasion o hendidura superior del hueso nasal, al inion o punto de unión del cráneo con la espina dorsal) y coronal (desde un conducto auditivo al otro).

Amplificación

Dado que la actividad eléctrica cerebral es una de las señales fisiológicas más débiles, resulta imprescindible el uso de amplificadores diferenciales para su medición. En el caso de los potenciales evocados, los factores de amplificación más empleados aumentan la señal de entrada registrada por los electrodos entre 100.000 y 1.000.000 de veces. Además, el uso de amplificadores diferenciales ejercerá de filtro ante posibles fuentes no

relacionadas con la actividad que se desea medir. Ello se debe al principio de rechazo o cancelación de la señal común: la señal amplificada es la diferencia entre los dos valores de entrada: cuando a dos electrodos llega la misma señal (por estar a la misma distancia del foco de actividad neural), el amplificador registrará una actividad igual a cero. La ventaja de esta característica o principio de cancelación común es que permite eliminar algunas de las fuentes indeseadas de actividad, por ejemplo, artefactos procedentes del propio cuerpo o del exterior.

Promediado

El hecho de que la señal de los potenciales evocados sea muy pequeña (1-30 mV) en relación con la actividad electroencefalográfica de fondo (p. ej., 50 mV durante el registro de la actividad espontánea en vigilia) hace que para su observación también sea necesario el empleo de técnicas de promediado. La obtención exitosa de un componente es una función que depende de la razón entre la señal y el ruido medidos durante el registro. Esta función está determinada por la amplitud del componente en relación con la amplitud de la actividad EEG de fondo, el número de ensayos que hayan sido promediados para la obtención de una onda, y la cantidad de artefactos (o ruido eléctrico) contenida en el registro original. En general, con una media de 15-30 ensayos se podrá obtener una buena razón entre la señal y el ruido registrados. La cantidad de ruido existente en un promedio disminuye en relación con la función $1/\sqrt{N}$, donde N es el número de ensayos o épocas incluidas en el promedio del potencial evocado.

Representación gráfica

La forma más habitual de representación de los potenciales evocados es mediante el uso de ejes de coordenadas voltaje-tiempo, en los que el potencial evocado aparece como una curva o sucesión de crestas y valles para cada uno de los electrodos de registro. Pese a no ser una fase imprescindible en el análisis cuantitativo de los resultados, resulta conveniente por la información cualitativa que ofrece en cuanto a la calidad de la señal registrada, por la posible necesidad del uso de otro tipo de filtros digitales e –incluso– por las tendencias generales sobre la validez de las hipótesis de trabajo. Existen otras formas de representación gráfica de los resultados, como los mapas topográficos (fig. 4-22). Constituyen una forma de representación derivada de la amplitud y la latencia de los componentes, y pueden tomar dos formas fundamentales: mapas de rangos de voltaje y mapas de densidad de corriente. Los primeros reflejan la suma de actividad cortical y subcortical que ocurre en un momento temporal determinado en una localización espacial específica. Los mapas de densidad de corriente, por su parte, representan únicamente la actividad cortical de la superficie del cuero cabelludo mediante el uso de algoritmos de filtrado (filtros espaciales) que eliminan la conducción de volumen de la actividad subcortical.

Análisis

En última estancia, el análisis de los potenciales evocados implica de forma convencional la comparación de la amplitud o la latencia de un componente dado en distintas condiciones experimentales (diseños de medidas repetidas), o la comparación de la misma condición experimental entre grupos de individuos con características diferentes (diseños de medidas independientes). Como ejemplo de un diseño de medidas repetidas que trate de establecer el momento temporal en que la atención visual ejerce su influencia en la secuencia del procesamiento de la información, podrían compararse los potenciales evocados visuales de un individuo cuando atienda a los estímulos presentados en la pantalla con los potenciales evocados visuales registrados ante esos mismos estímulos cuando deban ser ignorados por los participantes. Las diferencias entre las curvas obtenidas ante estímulos atendidos e ignorados comenzarían, según los estudios de atención, en torno a los 100 ms posteriores a la presentación de las imágenes, mostrando mayor amplitud los componentes de la condición atendida. Por otro lado, un ejemplo de diseño de medidas independientes que pretenda explorar las diferencias entre niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y niños sanos podría tratar de comparar los potenciales evocados obtenidos en ambas muestras durante la presentación de estímulos atendidos.

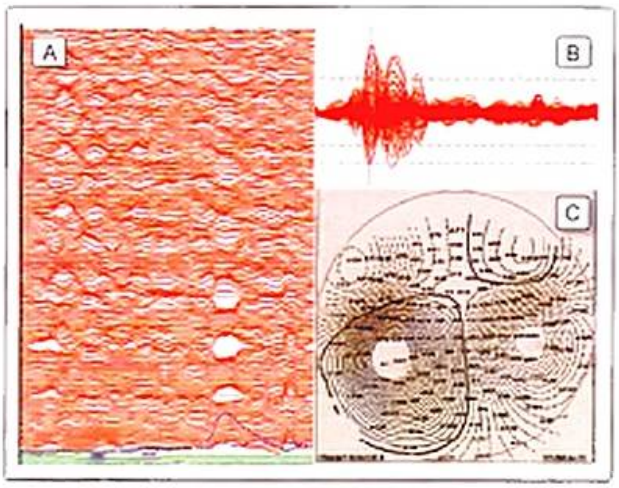


Figura 4-22. Magnetoencefalografía. **A)** Registro continuo de 1 segundo de duración que muestra la actividad magnética registrada ante un único evento sensorial auditivo. Cada línea representa la actividad registrada por cada uno de los sensores de campo magnético o coils. Los huecos blancos del trazado reflejan la actividad magnética evocada por un parpadeo (ruido) de mayor intensidad que la actividad cerebral (señal). **B)** Representación en ejes de coordenadas (eje X: tiempo en milisegundos, eje Y: amplitud del campo magnético) de un potencial evocado magnético, colapsados todos los canales de registro en torno al eje X. **C)** Representación en la superficie de la cabeza de un campo magnético evocado por un estímulo auditivo a los 107 ms, correspondiendo con el instante marcado por la línea azul en B.

Magnetoencefalografía

Toda corriente eléctrica genera un campo magnético perpendicular a ella y, por consiguiente, resulta posible medir dicho campo magnético fuera de la cabeza. En un estudio de magnetoencefalografía (MEG) se registran los débiles campos

magnéticos (del orden de femtoteslas o fT) originados por las corrientes eléctricas que se generan en el cerebro.

> Femtotesla (fT) es un submúltiplo de la unidad de electromagnetismo o tesla (T): 1 fT = 10^{-15} T.

Estas corrientes y, por lo tanto, sus campos magnéticos asociados también tienen su origen en la actividad de las neuronas. La MEG registrará fundamentalmente los potenciales neuronales postsinápticos. La detección extracraneal de los campos magnéticos está también determinada por las características morfológicas neuronales y por su orientación con respecto a la superficie. Las capas II, IV y VI están pobladas por las denominadas células estrelladas, cuya disposición en estrella hace que no puedan generar un campo magnético significativo (disposición de campo cerrado). Por otra parte, las células piramidales, que constituyen un 70 % de la corteza cerebral, tienen una estructura lineal cuyas dendritas se disponen paralelamente entre sí y perpendicularmente a la superficie de la corteza. Por lo tanto, estas neuronas, al activarse, podrán generar un campo magnético identificable de acuerdo con un modelo dipolar. Además, debido a la disposición perpendicular del campo magnético con respecto a la corriente eléctrica a la que está asociado, la MEG es una técnica adecuada para medir la actividad de las neuronas situadas en las cisuras o surcos, las cuales suponen dos tercios de la superficie de la corteza. De todo esto se deriva que la MEG es preferentemente sensible a las corrientes tangenciales a la superficie de la corteza, generadas sobre todo por las neuronas piramidales de las capas III y IV. Sin embargo, una neurona activada no da lugar a un campo magnético susceptible de ser medido con MEG. Lo normal, no obstante, es que un área de varios milímetros cuadrados se excite de forma simultánea. Si se tiene en cuenta que aproximadamente 100.000 neuronas están presentes en un área de 1 mm^2, aunque sólo la mitad de estas sean neuronas piramidales, ello supone que un número considerable de células están activadas al mismo tiempo. Se ha estimado que son necesarias al menos 30.000 neuronas activadas simultáneamente para que se puedan medir los campos magnéticos resultantes.

Los registros de MEG se realizan utilizando un neuromagnetómetro compuesto por un número variable de sensores de campo magnético (p. ej., 148 canales). Posteriormente, y al igual que en la técnica de los potenciales evocados, los campos magnéticos evocados de cada ensayo se promedian juntos, y posteriormente se procede a la eliminación de los posibles artefactos aparecidos en el registro. Los movimientos de ojos y los parpadeos son importantes fuentes biológicas de artefactos en el registro de MEG. Otras fuentes de artefactos pueden ser la actividad muscular de la cara y el cuello, así como la actividad cardíaca. Al igual que en el caso de los potenciales evocados, la medición de las señales de MEG asociadas a los procesos cognitivos de interés se realiza calculando un promedio de entre 50 y 200 respuestas cerebrales individuales (épocas) marcadas por la presentación de un mismo tipo de evento (p. ej., un estímulo que debe ser atendido), optimizando así la relación señal/ruido (Luck, 2014). Obtenidos los promedios asociados a las distintas condiciones experimentales de interés, el procedimiento de comparación estadística podrá realizarse mediante distintos procedimientos de análisis. Entre ellos, el más convencional implica, al igual que en el caso de los potenciales evocados, la comparación de la amplitud o la latencia de los componentes magnéticos observados entre las distintas condiciones experimentales. Aun así, existen otros procedimientos de análisis de los resultados que se describirán en el siguiente apartado (v. Material web. Contenido complementario. Registro simultáneo de magnetoencefalografía y electroencefalografía).

Métodos de análisis de las señales mediante electroencefalograma y magnetoencefalografía

Pese a que hasta el momento este capítulo se ha centrado en la descripción de la metodología de análisis del EEG y la MEG en el dominio del tiempo, como en el caso del análisis convencional de los potenciales evocados, el análisis espectral constituye otra fuente de información adicional sobre las señales electromagnéticas cerebrales y la relación de éstas con los procesos cognitivos. Dicho análisis espectral se basa en la idea de que cualquier actividad oscilatoria puede ser caracterizada como la suma de diferentes ondas sinusoidales que fluctúan a diferentes frecuencias y amplitudes. El objetivo del análisis espectral, generalmente basado en la utilización de la transformada rápida de Fourier, consiste en estimar la contribución de las distintas frecuencias a las señales del EEG o potenciales evocados registrados. Entre las aplicaciones clásicas del estudio de las bandas de frecuencia en el EEG, destaca la del estudio de las fases del sueño. Así, se sabe que cuando los individuos están en estado de alerta durante la vigilia o durante las fases del sueño paradójico en que se producen ensoñaciones (sueño REM, movimientos oculares rápidos) los patrones de actividad del EEG muestran actividad rápida cuya frecuencia se denomina ritmo beta. Por otra parte, los estados de relajación, especialmente cuando las personas permanecen con los ojos cerrados, muestran un patrón más lento en el EEG, con ondas denominadas ritmos alfa (con una frecuencia aproximada de 10 Hz). Por su parte, las ondas theta y delta (de 4-7 y 1-3 ciclos por segundo, respectivamente) son patrones característicos de las fases de sueño reparador o sueño profundo. De este modo, el análisis de la frecuencia del EEG proporciona una medida muy sensible a los estados de conciencia de los individuos y una importante herramienta clínica para el diagnóstico del estado cerebral en pacientes que han sufrido lesiones cerebrales.

Pese a la importante información ofrecida por el análisis espectral y la relación de los cambios en las frecuencias componentes del EEG o la MEG y diferentes estados de activación filogénica y procesos cerebrales, dicho análisis no puede ofrecer información sobre el curso temporal de dichos cambios. Dado que los campos electromagnéticos del cerebro son fenómenos dinámicos y variantes en el tiempo, la perspectiva de análisis simultáneo en los dominios de tiempo y frecuencia parece altamente relevante. Desde esta perspectiva, las señales de EEG y MEG son concebidas como versiones transformadas escaladas de una función matemática particular (denominada *wavelet*), en vez de como un conjunto de frecuencias componentes de tipo Fourier (Cohen, 2014).

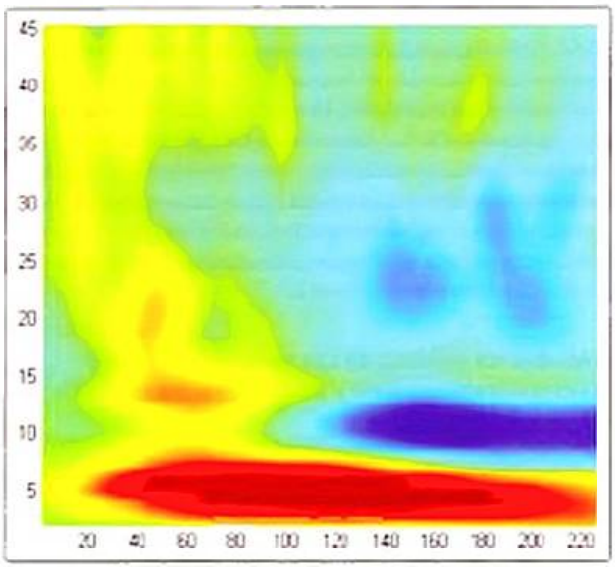


Figura 4-23. Análisis tiempo-frecuencia. Ejemplo de representación tiempo-frecuencia de la actividad eléctrica cerebral registrada en un electrodo particular (Fz). El eje X representa el dominio del tiempo (en milisegundos) y el eje Y, la escala de valores de frecuencia (en hercios). La intensidad de la señal está representada por la escala de color de los puntos de la gráfica (en microvoltios).

El incremento del número de sensores de registro, en combinación con el uso de determinados algoritmos matemáticos, permite estimar la localización cerebral de las fuentes de campo electromagnético, como en el caso de las técnicas de localización de dipolos o las técnicas de tomografía de baja resolución. El modelo de dipolo de corriente equivalente constituye una de las técnicas de localización de actividad electromagnética cerebral más simples, y considera que los potenciales cerebrales registrados en la superficie del cuero cabelludo son generados por una sola fuente o un número limitado de ellas por unidad de tiempo. Un dipolo no refleja la presencia de una única fuente, sino una representación matemáticamente «conveniente» de la actividad sincrónica de un número amplio de células piramidales en regiones extensas de sustancia gris que pueden llegar a comprender alrededor de 100.000, orientadas en paralelo y activadas de forma simultánea. Un dipolo de corriente equivalente se caracteriza generalmente mediante tres parámetros de localización (X, Y, Z), dos parámetros de orientación del campo eléctrico, y un parámetro de intensidad de la señal (amplitud). El procedimiento de cálculo iterativo del dipolo de corriente equivalente conduce a la selección de la solución que mejor explique el potencial medido en la superficie del cráneo (Fig. 4-24).

Por su parte, la tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) consiste en un algoritmo para la localización de fuentes de actividad electromagnética en el cerebro a partir de las señales registradas en la superficie del cerebro, suponiendo que las neuronas vecinas se activan de forma sincrónica generando un campo eléctrico de orientación similar (aunque cambiante en el tiempo) y que la señal registrada en la superficie del cerebro tiene origen principal en la sustancia gris cerebral. La simplificación del problema de la localización de las fuentes de actividad eléctrica cerebral a partir de estos dos principios proporciona soluciones que en algunos casos se han mostrado similares a las de otras técnicas de neuroimagen funcional y cuya sensibilidad aumenta en función del aumento del número de sensores empleados durante el registro (Fig. 4-25).

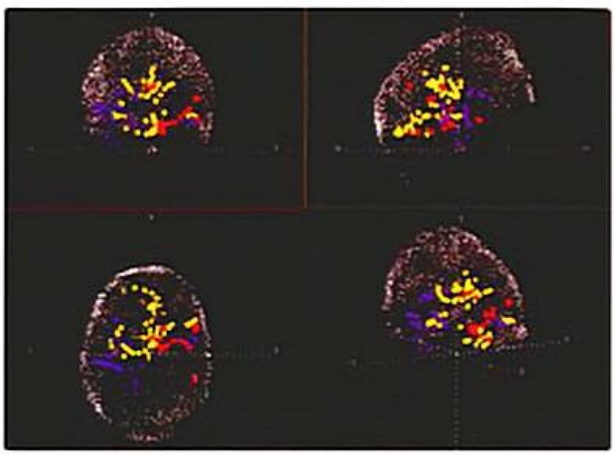


Figura 4-24. Análisis de dipolo de corriente equivalente sobre magnetoencefalografía. Digitalización de la superficie de la cabeza de un participante y el resultado de la aplicación del análisis de dipolos sobre el campo magnético evocado registrado, que revela las fuentes de actividad cerebral localizadas en el espacio del cráneo.

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA Y HEMODINÁMICA DEL CEREBRO

Uno de los avances técnicos y metodológicos más importantes en neurociencia cognitiva ha venido de la mano de las técnicas de imagen funcional que permiten identificar *in vivo* los correlatos neuroanatómicos de los procesos cognitivos. A continuación se revisarán algunos de dichos aspectos técnicos y metodológicos de dos de las técnicas de imagen cerebral más importantes en la actualidad: la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf). Como se describirá, estas técnicas permiten detectar los cambios en el metabolismo o en el flujo sanguíneo del cerebro mientras los individuos realizan tareas de laboratorio.

Tomografía por emisión de positrones

Pese a que la señal obtenida mediante PET está relacionada con los cambios en el nivel de actividad metabólica del cerebro, se presupone que dichos cambios reflejan el sustrato biológico de los procesos cognitivos, en la medida en que buena parte de dicha actividad se modifica en relación con la actividad neuronal. Por lo tanto, la técnica aprovecha la necesidad de los tejidos de determinadas sustancias químicas como el oxígeno, el hidrógeno o la glucosa para establecer relaciones entre la actividad cognitiva y la actividad metabólica de distintas regiones del cerebro. Al marcar radiactivamente una de esas sustancias e inyectarla en sangre, se consigue

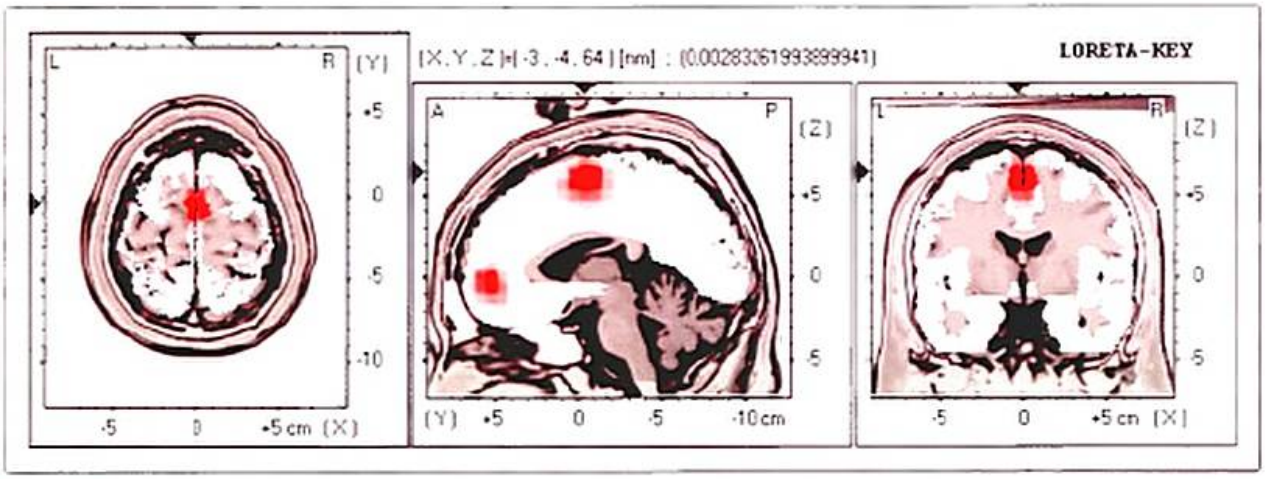


Figura 4-25. Análisis LORETA (tomografía electromagnética de baja resolución). Resultado de localización de la actividad eléctrica cerebral registrada en torno a los 300 ms de la aparición de un estímulo visual mediante el algoritmo LORETA.

que la sustancia quede fijada al tejido que la consume. Una vez fijada al tejido que la ha absorbido y transcurrido un tiempo (variable para cada sustancia radiactiva), los átomos inestables del isótopo liberan positrones que se aniquilarán al contactar con los electrones de otros átomos circundantes. Dicho proceso de aniquilación generará en última instancia dos fotones que se desplazarán a la misma velocidad pero en sentido opuesto. El tomógrafo es un sistema de detección externo que, mediante detectores de fotones situados en forma de cilindro alrededor de la cabeza, será capaz de mapear el origen del proceso de aniquilación protón-electrón y, por lo tanto, estimar la localización del proceso metabólico de interés.

A lo largo de una sesión de registro PET típica, el trazador radiactivo suele ser inyectado por vía intravenosa en dos momentos diferentes (aunque en algunos casos también puede ser inhalado): durante la condición de control y durante la condición experimental. Algunos de los trazadores radiactivos más empleados son carbono-11 (^{11}C), nitrógeno-13 (^{13}N), oxígeno-15 (^{15}O), o flúor-18 (^{18}F). El isótopo entra al torrente sanguíneo y se distribuye por el cerebro, quedando fijado en aquellas regiones que demanden un mayor consumo de la sustancia (p. ej., las zonas de mayor activación). Así, esta técnica proporciona una medida en forma de imagen 3D de la tasa de un determinado proceso biológico en vivo. Mediante la combinación de los trazadores radiactivos adecuados, la técnica PET permite realizar estudios sobre flujo sanguíneo regional, transporte de sustancias a través de las membranas, mapeo de proyecciones axonales mediante difusión anterógrada y retrógrada, medidas de plasticidad neuronal, o estudios de la acción de determinadas sustancias químicas (drogas, fármacos) en los diferentes subsistemas del cerebro.

Un ejemplo del empleo del PET con finalidades cognitivas podría consistir en una situación experimental en la que se solicitara a los participantes leer palabras presentadas en una pantalla y otra en la que dichos participantes tuvieran simplemente que permanecer con los ojos abiertos. El análisis mediante PET en estas circunstancias podría consistir en la sustracción de la radiación medida durante la condición de control de aquella medida durante la condición experimental. Las regiones implicadas en el procesamiento de las palabras escritas mostrarán mayores niveles de activación durante la condición experimental que durante la condición de control. El procedimiento de sustracción ignora las variaciones absolutas en el nivel de flujo sanguíneo entre las regiones cerebrales. De esta forma, la imagen obtenida con el procedimiento de sustracción mostrará los cambios de activación metabólica debida a la manipulación experimental (fig. 4-26).

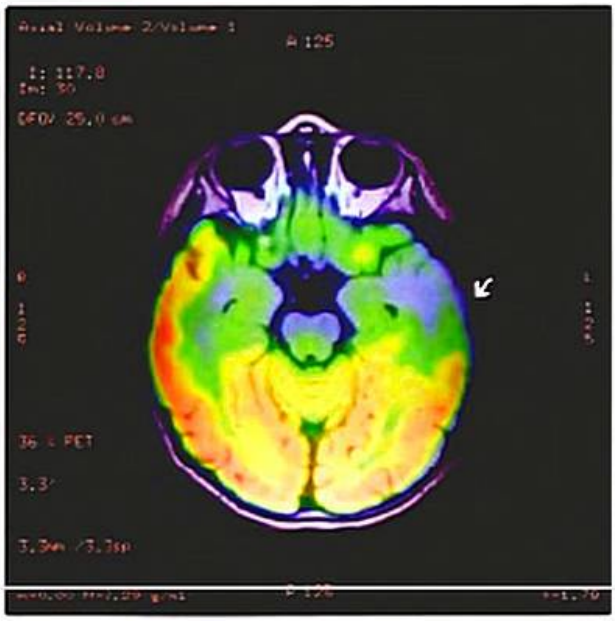


Figura 4-26. Tomografía por emisión de positrones (PET). Imagen obtenida mediante PET (imagen coloreada) sobreimpuesta a la imagen por resonancia magnética de un paciente con epilepsia. La imagen muestra un descenso del metabolismo en torno al lóbulo temporal del hemisferio izquierdo (flecha blanca) indicando una anomalía en dicha región.

Pese al gran interés de esta técnica debido a su resolución espacial (5-10 mm), dos de sus grandes inconvenientes en el estudio de la función cerebral son su baja resolución temporal y su alta invasividad por la utilización de sustancias radiactivas.

Resonancia magnética funcional

Si bien la mayoría de los autores emplean el término resonancia magnética funcional para referirse a la imagen obtenida mediante el contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (*blood oxigen level dependent*, BOLD), existen diferentes técnicas de RM que permiten obtener información sobre el funcionamiento cerebral. Por ejemplo, la investigación actual está tratando de encontrar medidas de RM más directas, más sensibles y que reflejen de forma cuantitativa la actividad de las neuronas. Algunos de estos campos de trabajo son la medición de los cambios en la perfusión inducidos por la actividad, el volumen de sangre, la difusión, la tasa metabólica cerebral para el oxígeno ($TMCO_2$), la temperatura o los cambios en el campo magnético cercanos a las neuronas activas. Pero al día de hoy ninguno de ellos se ha mostrado más útil en neurociencia cognitiva que el contraste BOLD. A continuación se describirán las principales características de dicho procedimiento, ilustrando en las dos secciones sucesivas de forma breve dos procedimientos alternativos y de gran interés en neurociencia cognitiva: los estudios de perfusión por RM y el etiquetado de espín arterial (*arterial spin labelling*, ASL).

Resonancia magnética funcional: BOLD

La introducción en 1986 de la imagen ecoplanar (*echo planar imaging*, EPI) permitió el desarrollo de la técnica de imagen funcional por resonancia de más extensión y aplicación en neurociencia cognitiva. El uso de la RMf (y de la técnica BOLD, que a continuaciónn se describirá) ha aumentado en los últimos años dado su carácter no invasivo, su fácil implementación, su alta resolución espacial (milímetros), su adecuada resolución temporal (ligeramente por debajo del segundo) y, muy importante, la fiabilidad de la señal obtenida. La RMf ofrece resultados robustos y, en la mayoría de las ocasiones, fácilmente reproducibles y congruentes. Los avances realizados en los últimos años acerca del mecanismo de la respuesta hemodinámica y la implementación de nuevos paradigmas, diseños y procedimientos de análisis están permitiendo el aumento e impacto de los resultados obtenidos.

Es un hecho bien conocido que cuando una determinada región del cerebro aumenta su nivel de actividad (como otros tejidos de un ser vivo), consume una mayor cantidad de energía (en este caso oxígeno-glucosa). Así, cuando una región cerebral se activa por encima de su nivel basal, se produce un aumento en el consumo de sangre oxigenada, que se compensa con un incremento en la perfusión sanguínea y en la oxigenación de esa región. La técnica se basa en el hecho de que la desoxihemoglobina en eritrocitos intactos es paramagnética (interactúa con el campo magnético), mientras que la oxihemoglobina es diamagnética (no genera alteraciones del campo magnético a su alrededor). Los cambios locales en el volumen de sangre debidos a una activación provocan una disminución de la susceptibilidad magnética y un aumento en el T2 y T2* local debido a la llegada de sangre oxigenada. Este aumento o disminución en la intensidad de la señal de las imágenes potenciadas en T2* se denomina BOLD.

> Cuando en los vasos sanguíneos se produce una disminución de la desoxihemoglobina a causa de un aumento en el metabolismo de las células nerviosas, se generará un incremento local de la homogeneidad del campo magnético y un aumento en la señal de RMf, que será posteriormente comparada con una serie de imágenes obtenidas en condición de reposo.

Por lo tanto, siempre será necesaria la comparación entre imágenes obtenidas en dos momentos diferentes: durante la realización de la tarea de interés (relacionada con el proceso cognitivo que se quiere estudiar) y una condición de reposo o línea de base. La sustracción de estas imágenes (mediante un tratamiento estadístico de los datos) permite la obtención de mapas de actividad cerebral asociados a la tarea que ha realizado el individuo (Fig. 4-27).

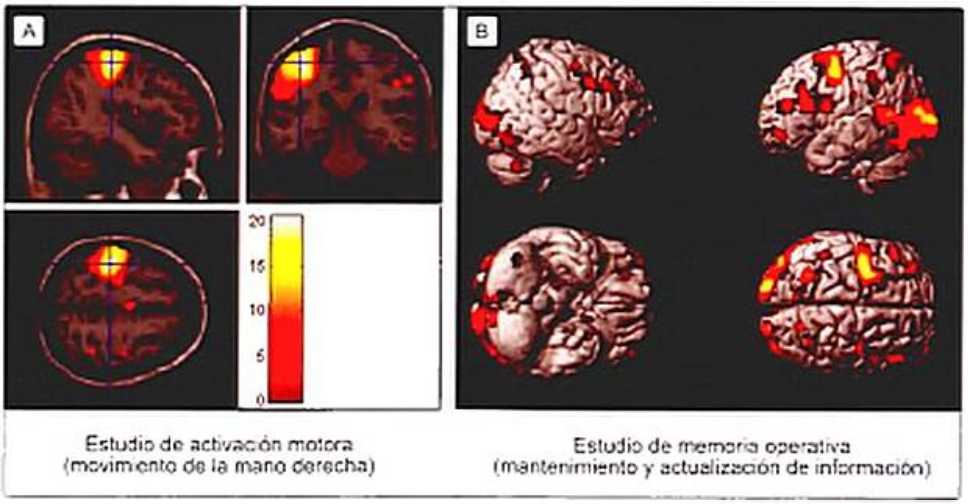


Figura 4-27. Activación RM funcional: técnica BOLD (contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre). **A)** Regiones de activación durante la realización de un estudio motor (movimiento de la mano derecha). Las imágenes se muestran sobre tres cortes: axial, coronal y sagital. **B)** Áreas de activación durante la realización de una tarea de memoria operativa. Este resultado se muestra sobre un cerebro reconstruido en 3D.

Existen dos procedimientos principales en el modo de presentar los estímulos y las tareas a los participantes en un estudio de RMf. Por un lado, los estudios más sencillos estructurados en «bloques» en los que se alternan periodos de «activación» (durante los que se realiza la tarea) y periodos de «reposo» o líneas de base. Ambas condiciones se alternan en periodos de unos 20-30 segundos, durante unos 5 minutos. Por otra parte están los «diseños ligados a eventos», en los que los estímulos se presentan de un modo análogo a como se hace en estudios de EEG o MEG. De esta forma, la obtención de imágenes por RMf no depende de señales procedentes de agentes exógenos al cerebro, sino de los cambios endógenos de éste. Dado que más del 70% de la sangre cerebral se encuentra en los capilares y en pequeñas venas, las medidas BOLD reflejan predominantemente el estado de desoxigenación de la sangre venosa, si bien, al estar basada en la respuesta hemodinámica, es una medida indirecta de la actividad cerebral. Pese a ser robusta y congruente, se basa en la compleja interacción de la actividad neuronal, el metabolismo neuronal y el volumen sanguíneo, cuya relación no es completamente conocida.

Su aplicación en neurociencia cognitiva se concreta en que le permite responder preguntas sobre las áreas del cerebro que se encuentran activas en asociación con una tarea específica (que pone en marcha el proceso cognitivo objeto de estudio). Para la obtención de la información cuantitativa que permita estimar las diferencias estadísticamente significativas se emplean programas de análisis específicos que implementan los principios del análisis de varianza (v. Material web, Contenido complementario, Análisis de datos para resonancia magnética funcional). Aporta información acerca de las áreas que están relacionadas con el proceso de estudio, pero no permiten distinguir si estas regiones son necesarias y suficientes para realizar esa función. Su coste relativamente bajo (pese al elevado coste del equipo) y su carácter no invasivo permiten la realización de registros sucesivos en el mismo individuo en diferentes momentos o diferentes condiciones experimentales, sin afectar su bienestar físico. Esto es de gran utilidad para realizar estudios longitudinales en diferentes grupos de pacientes o individuos sanos y estudiar cambios en la actividad cerebral asociados a la evolución temporal (evolución de una enfermedad, desarrollo evolutivo en el niño o el anciano, procesos de rehabilitación o aprendizaje, respuestas a intervenciones farmacológicas, etc.). En la actualidad, muchos equipos disponibles permiten la visualización de la actividad cerebral en tiempo real durante la realización de la tarea, lo que es de gran utilidad en el contexto clínico (Recuadro 4-5).

Recuadro 4-5. Oscilaciones endógenas en resonancia magnética funcional

Los diferentes abordajes en el posproceso y en el análisis de los datos están en constante y rápido desarrollo. También en el contexto de la RMf tiene interés usar las fluctuaciones u oscilaciones de la señal para detectar la conectividad de las redes mediante los cambios en la señal BOLD provocados por la actividad espontánea del cerebro. Una vez obtenidas las imágenes de RMf, existen dos procedimientos muy extendidos para el análisis de la conectividad funcional: *a)* elegir un vóxel inicial (*seed voxel*) a partir del cual se estudiarán las correlaciones con otras áreas del cerebro, y *b)* emplear un abordaje sin modelo *a priori* como el análisis de componentes independientes aplicado a la RMf. Ambos enfoques están permitiendo la mejora del conocimiento acerca de cómo unas regiones del cerebro se comunican con otras para dar lugar a los procesos cognitivos complejos, lo cual es objeto de estudio de la neurociencia.

Perfusión

Los estudios de perfusión analizan los cambios en la susceptibilidad magnética causados por el paso de un material de contraste inyectado en el sistema vascular cerebral, generalmente el gadolinio.

El paso del contraste por los vasos causa una disminución de la señal en T2. Así, es posible crear un gráfico de tiempo en el que se describe el paso del bolo de gadolinio, mediante algunos marcadores como el tiempo hasta que alcanza un máximo, el tiempo de tránsito medio, etc. (Fig. 4-28). Es posible, por lo tanto, hacer una cuantificación relativa del volumen sanguíneo cerebral mediante la comparación de éste en una región determinada con el obtenido en la sustancia blanca cerebral.

Las imágenes de perfusión ofrecen cierto nivel de contraste funcional. Generalmente ofrecen menos resolución temporal y menos contraste entre señal y ruido que el contraste BOLD. Sin embargo, tienen la ventaja de que su especificidad es mayor, proporcionan información sobre la línea de base y ofrecen mayor información cuantitativa. Un área potencial de desarrollo de esta técnica es su uso combinado con el contraste BOLD, lo que permitiría que los cambios de la perfusión provocados por la actividad cognitiva fuesen comparados con la señal BOLD, proporcionando una medida cuantitativa de los cambios en el $TMCO_2$.

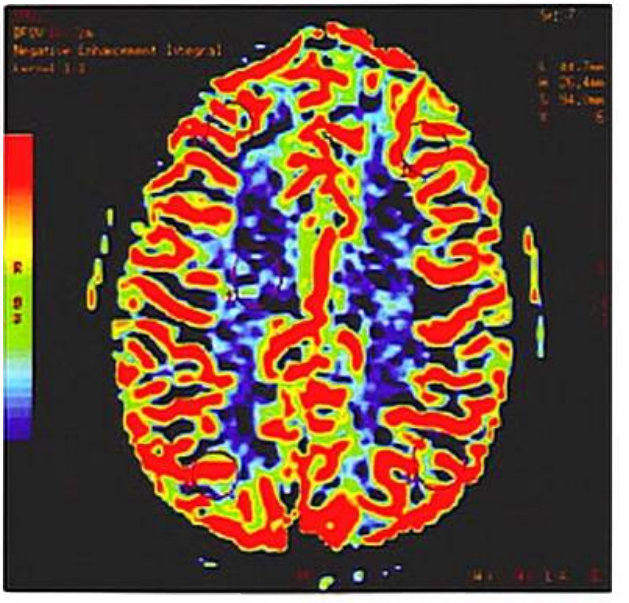


Figura 4-28. Imagen por resonancia magnética de perfusión.

Etiquetado de espín arterial

> La técnica de etiquetado de espín arterial o ASL permite la medición del flujo sanguíneo cerebral en vivo, proporcionando mapas de perfusión, sin que sea necesaria la inyección de un agente de contraste externo.

Para ello utiliza un marcaje magnético de la sangre antes de su entrada en el cerebro (a la altura del cuello). Es decir, la sangre se marca magnéticamente como un trazador endógeno del volumen sanguíneo y se adquieren las imágenes. Éstas son comparadas con otras en las que no existe ese marcaje. El cálculo de la diferencia permite obtener estos mapas de perfusión (Fig. 4-29).

También es posible, mediante ASL, la realización de estudios de actividad cerebral de un modo similar al empleado en la técnica BOLD. El ASL proporciona una peor relación entre señal y ruido y puede ser menos sensible para la detección de pequeñas áreas de activación. No obstante, puede aportar medidas cuantitativas del volumen sanguíneo cerebral de calidad en regiones en las que otras técnicas obtienen peores resultados, como las cortezas orbitofrontales. Además, proporciona mejores resultados que otras técnicas en aquellos períodos de activación relativamente largos (a partir de 1-2 minutos), lo que puede ser interesante para estudiar cambios en la actividad neuronal que duran minutos, horas o incluso días.

ESTUDIO DEL FUNCIONAMIENTO CEREBRAL A TRAVÉS DE LAS LESIONES

La observación de las consecuencias conductuales de las lesiones cerebrales constituye una de las metodologías clásicas en neurociencia cognitiva en relación con el estudio de las funciones cerebrales. Este conjunto de métodos, con sus distintas variaciones, sigue siendo empleado al día de hoy para el estudio de la relación entre cerebro y conducta. En la actualidad, los estudios en los que se provocan lesiones experimentales se realizan por razones éticas evidentes en animales de laboratorio. No obstante, a lo largo de la historia, la ablación del tejido cerebral se realizó también de forma exploratoria para el tratamiento de pacientes con trastornos del comportamiento. A modo de ejemplo, cabría señalar que se han encontrado cráneos con más de 4.000 años de antigüedad, procedentes de la cultura egipcia, en los que se evidencia la práctica de la trepanación como posible técnica de tratamiento de males físicos y espirituales (Fig. 4-30).

La lógica subyacente al estudio de los efectos cognitivos de las lesiones cerebrales consiste en que la desaparición de una determinada estructura cerebral elimina la contribución de dicha región a la función que desempeñaba. De este modo, la observación de las consecuencias de lesiones naturales en seres humanos y de lesiones generadas experimentalmente en animales de laboratorio constituye una herramienta útil en el establecimiento de relaciones entre la anatomía y la función cerebral.

> En esta dirección, neuropsicólogos como Donald T. Stuss del Instituto de Investigación Rotman en Toronto han señalado que mientras que las modernas técnicas de neuroimagen informan sobre la contribución o implicación de una determinada región cerebral en un proceso cognitivo determinado, el método lesional es el único con capacidad de informar sobre la «necesidad» de dicha región para el desempeño de una función dada.

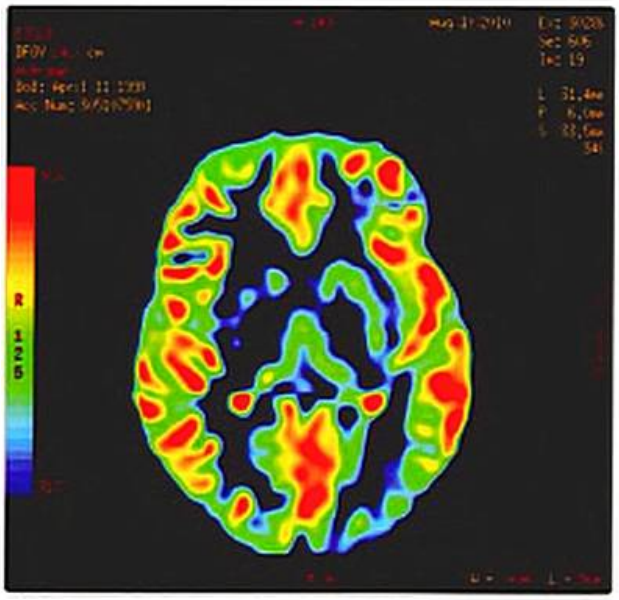


Figura 4-29. Etiquetado de espín arterial (*arterial spin labelling*, ASL).

Figura 4-30. Restos de cráneo humano egipcio del Museo Británico de Londres que muestra signos de trepanación.

Clasificación y tipos de lesiones experimentales

Con respecto a la aplicación del método lesional en animales experimentales, se describirán a continuación algunos de los procedimientos más habituales. Estos procedimientos se engloban bajo el término cirugía estereotáxica, que implica la utilización de un aparato estereotáxico para fijar la posición de la cabeza de los animales y un atlas estereotáxico, con las coordenadas espaciales de todos los núcleos y áreas cerebrales conocidos. Estos mismos elementos son igualmente empleados en intervenciones quirúrgicas con pacientes humanos y tienen como objetivo dirigir con precisión una cánula o electrodo hacia una región predeterminada del cerebro. Las aplicaciones de la cirugía estereotáxica van más allá de la producción de lesiones cerebrales, siendo, por ejemplo, empleada para la disposición de electrodos para registros intracerebrales de actividad eléctrica (Fig. 1.31).

Las técnicas de lesión se pueden clasificar en mecánicas (aspiración e incisiones con bisturí para eliminar la conducción de una vía nerviosa), electrolíticas (destrucción de tejido nervioso por paso de corriente continua o alterna), de bloqueo criogénico (bloqueo de actividad neural reversible por enfriamiento), y químicas (por inyección de sustancias que alteran la estructura o función nerviosa de forma transitoria o permanente). Alternativamente, de acuerdo con la prolongación de los efectos de la lesión en el tiempo, las lesiones experimentales se pueden agrupar en reversibles o irreversibles. Además, de acuerdo con la especificidad en el tipo de tejido lesionado (p. ej., neuronas dopaminérgicas o fibras nerviosas), se habla de lesiones selectivas o no selectivas; en este último caso, se trata de lesiones en las que no es posible asegurar la especificidad de la lesión, lo que generalmente se debe al uso de radiofrecuencia, aspiración o sección.

Los primeros estudios de lesión empleaban métodos de aspiración del tejido nervioso, de forma que una máquina de succión extraía las regiones de interés. También la aplicación de descargas eléctricas de alta intensidad sobre el tejido nervioso ha servido para la destrucción de porciones de dicho tejido. Pero sin duda, a pesar de la precisión espacial que permite la cirugía estereotáxica, uno de los principales inconvenientes técnicos de los métodos empleados en ella es la falta de especificidad en la selección del tejido que se ha de eliminar. Los nuevos métodos que han tratado se resolver esta cuestión tienden a emplear sustancias químicas que permiten la destrucción selectiva de tipos específicos de células o de partes de éstas. Por ejemplo, la inyección de sustancias como la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), que genera lesiones específicas en las neuronas dopaminérgicas, se utiliza como modelo para el estudio de la enfermedad de Parkinson, al reproducirse patrones de lesión cerebral y alteraciones cognitivas similares a los presentados por quienes padecen esta enfermedad. Por otro lado, las manipulaciones farmacológicas también pueden ser empleadas para producir lesiones funcionales con efectos transitorios o reversibles. Al respecto, las técnicas de inactivación cerebral transitoria constituyen una extensión del método lesional que, en determinadas circunstancias, puede emplearse en seres humanos. Así, sustancias como los antagonistas de acetilcolina han sido empleadas para producir amnesias transitorias durante las cuales los sujetos experimentales no

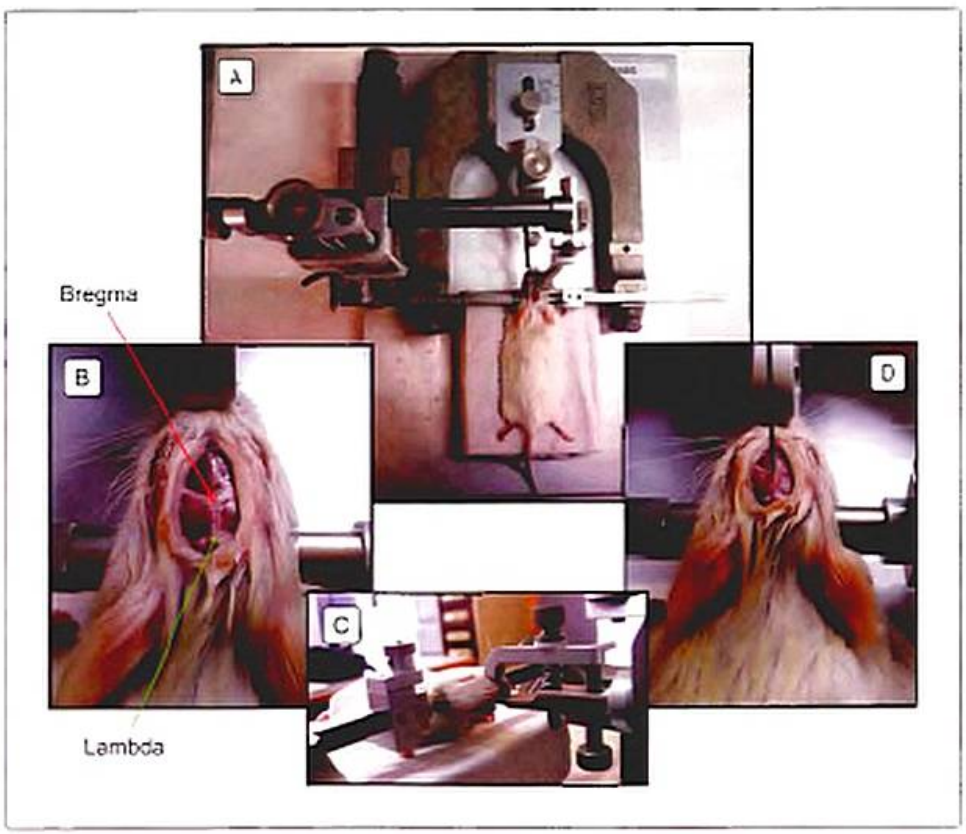


Figura 4-31. Cirugía estereotáxica en roedor. **A)** Colocación del animal de experimentación en aparato estereotáxico. **B)** Detalle de la posición de los puntos de orientación bregma y lambda en la parte anterior y posterior de la superficie craneal. **C)** Fijación de cabeza a través de incisivos y meatos auditivos. **D)** Posicionamiento vertical de un electrodo sobre bregma para tomar las coordenadas estereotáxicas de una región cerebral de interés.

recuerdan la información aprendida en los instantes durante los que la sustancia permanecía activa.

Para concluir este apartado sobre lesiones experimentales, se señalará que los recientes avances en investigación genética también han abierto la puerta al desarrollo de nuevas formulaciones del método lesional desde una perspectiva molecular. En particular, el conocimiento sobre los factores asociados a déficit cognitivo en diferentes enfermedades neurológicas, trastornos neurodegenerativos o formas heredadas de retraso mental ha experimentado un gran avance gracias al desarrollo de la genómica y la tecnología transgénica. Estas técnicas basadas en la manipulación genética permiten reproducir, en modelos animales, las lesiones del sistema nervioso y patrones de déficit cognitivo de los pacientes humanos. Las manipulaciones del ADN pueden consistir en la eliminación del algún gen (modelos *knock-out*) clave para el desarrollo de la estructura o de la función cerebral, o en la incorporación de genes patológicos humanos en el genoma de los animales experimentales (modelos transgénicos o *knock-in*). A partir de la aplicación de estas técnicas, hay modelos que aportan información muy valiosa sobre el papel de los genes y su interacción con factores ambientales en el desarrollo de enfermedades como la demencia tipo Alzheimer, la corea de Huntington, el Parkinson, el síndrome de Down o la distrofia muscular de Duchenne, en todas las cuales se ven afectadas diversas funciones cognitivas.

Anestesia cerebral

Entre las más importantes técnicas de inducción de inactivación cerebral o «lesiones cerebrales reversibles», cabe destacar la técnica de anestesia cerebral. Ésta fue empleada por primera vez en seres humanos por John Wada en 1948 (a quien se debe el nombre de la técnica, *test de Wada*). El procedimiento consiste básicamente en la conducción de un catéter a través de la vía de la arteria femoral hasta la arteria carótida interna, lugar donde se libera una sustancia anestésica denominada amital sódico. Sin duda, el test de Wada o del amital sódico intracarotídeo constituye una de las más claras evidencias a la hora de determinar la lateralización del lenguaje en pacientes prequirúrgicos, dado que –anestesiado el hemisferio dominante para el lenguaje– el paciente desarrollará una afasia global transitoria durante los minutos posteriores a la administración del fármaco. Del mismo modo, esta prueba también es empleada para el estudio de los procesos de memoria en pacientes con epilepsia candidatos a la resección quirúrgica del hipocampo. En particular, y dada la conocida especialización hemisférica de esta región en el recuerdo de información verbal y espacial, interesaría conocer la capacidad del hipocampo sano para compensar el déficit que se produciría tras la extirpación del hipocampo disfuncional o lesionado. En estos casos, la realización de tareas de memoria verbal y espacial durante la realización de el test de Wada proporcionaría una información crucial para anticipar las consecuencias de dicha intervención en los procesos mnésicos del paciente.

Estimulación magnética transcraneal

En los últimos años, la aparición de la técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT) ha proporcionado una vía alternativa a la anestesia o a la estimulación eléctrica cerebral, más cómoda y menos invasiva para los individuos a la hora de estudiar el funcionamiento cerebral, al producir una interferencia en su actividad normal (v. Material web. Contenido complementario. Estimulación eléctrica cerebral).

> En particular, la lógica subyacente a la técnica es que la emisión de un campo magnético de elevada potencia y de una frecuencia determinada en la proximidad de determinadas regiones cerebrales es capaz de cancelar (o activar, en función de la intensidad, frecuencia y duración del pulso magnético) la actividad eléctrica de los grupos neuronales en la proximidad de la región estimulada (Fig. 4-32).

Otra de las ventajas principales de esta técnica, en comparación con la anestesia, es que proporciona una alta resolución espacial sobre la localización de la región que se desea estimular y una alta resolución temporal sobre la latencia de inicio y duración del pulso de estimulación. Hasta el momento, no existen efectos secundarios descritos derivados del empleo

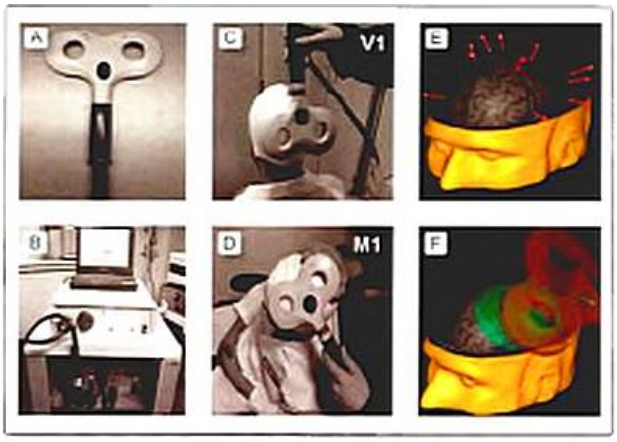


Figura 4-32. **A** y **B)** Fotografías de una bobina estándar de estimulación por estimulación magnética transcraneal (EMT) y de un aparato de estimulación. Éste se compone de una unidad de capacitadores (**A**), que acumulan corriente eléctrica, y una unidad central (**B**) que, bajo el control de un ordenador, sincroniza para cada pulso su liberación hacia un filamento espiral de cobre situado dentro de la bobina de estimulación. La corriente eléctrica, al circular por el filamento de cobre, genera un campo magnético que es dirigido hacia una zona específica del cerebro situada justo bajo el hueso de la calota. La bobina de estimulación se sostiene manualmente o mediante un brazo mecánico sobre la región deseada. **C** y **D)** En las fotografías es posible observar su aplicación sobre las regiones visuales primarias del hemisferio derecho, donde cada impulsión inducirá sensaciones visuales en el campo visual contralateral a la estimulación conocidas con el nombre de fosfenos (V1); o en regiones motoras primarias de la representación de los músculos de la mano derecha, sobre las cuales inducirá breves activaciones musculares medibles con el EMG. **E** y **F)** Como es posible observar en las dos imágenes, normalmente se utilizan sistemas de neuronavegación estereotáxica para marcar previamente las regiones anatómicas o funcionales que se van a estimular, determinar la posición de la bobina y observar la distribución de corrientes inducidas.

de esta técnica, pese a que su uso está contraindicado en personas con epilepsia. Incluso se están desarrollando aplicaciones terapéuticas de la técnica para el tratamiento de trastornos como la depresión (v. Material web. Contenido complementario. Aplicación de EMT para el tratamiento de la depresión).

Neurocirugía funcional

En las situaciones privilegiadas en las que es posible observar los efectos de lesiones cerebrales bien delimitadas en seres humanos, cabría destacar la del estudio de los déficits cognitivos en pacientes neuroquirúrgicos. Éste podría ser el caso de los pacientes callosotomizados o de aquellos cuyo cuerpo calloso ha sido seccionado quirúrgicamente con el fin de evitar la propagación de la actividad epileptógena resistente a fármacos de localización focal. Estos pacientes constituyen una importante fuente de datos en relación con los efectos conductuales y cognitivos de determinadas lesiones cerebrales bien delimitadas (en la medida en que es el cirujano el que decide cuál será la extensión y el tipo de «lesión» que se ha de producir con fines terapéuticos). En particular, el estudio de pacientes con el «cerebro dividido» o callosotomizados permitió a investigadores como Michael S. Gazzaniga profundizar en el estudio de la especialización hemisférica de las funciones cognitivas. Del mismo modo, los pacientes lobotomizados por causa de epilepsias temporales, trastornos depresivos, esquizofrénicos y trastornos obsesivos graves han permitido describir la implicación de otras regiones cerebrales como los lóbulos frontales (lobotomía frontal) o los lóbulos temporales (lobotomía temporal) en la conducta humana. Uno de los casos más famosos a este respecto lo constituye el paciente H. M. descrito por Scoville y Milner en 1957. Con el fin de eliminar definitivamente las crisis epilépticas que H. M. sufría desde los 10 años de edad, sus médicos decidieron extirpar el lóbulo temporal medial de ambos hemisferios de H. M. Tanto el número de crisis epilépticas como su intensidad se redujeron de manera significativa tras la cirugía. Sin embargo, el paciente perdió de forma permanente su capacidad para formar nuevos recuerdos a largo plazo, pese a que sus restantes habilidades intelectuales permanecieron preservadas. Este informe constituye aun hoy en día una de las evidencias más rotundas sobre la implicación de estas regiones del lóbulo temporal en los procesos de consolidación de recuerdos.

Sin embargo, estos estudios no permiten garantizar que el trastorno o enfermedad que propició la cirugía no sea responsable en parte de los déficits posquirúrgicos observados, ni que determinadas áreas cerebrales no eliminadas desempeñen una función anómala como consecuencia de la falta de *input* de las áreas que han sido extirpadas o lesionadas.

Neuropsicología

Además de ser una disciplina aplicada «a caballo» entre la psicología y la neurología, la neuropsicología, según describe la división 42 de Neuropsicología Clínica de la *American Psychological Association* (APA, 2006), es la «Especialidad de la psicología que aplica los principios de evaluación e intervención basados en el estudio científico de la conducta humana en la medida en que esta se relaciona con el funcionamiento normal y anormal del sistema nervioso central. La especialidad se dedica a ampliar la comprensión de las relaciones cerebro-conducta y la aplicación de ese conocimiento a los problemas humanos». Por este motivo, la neuropsicología es también considerada en el ámbito de la neurociencia cognitiva como una fuente de datos inestimable sobre las relaciones de la cognición y el cerebro, con métodos y técnicas propios que se describirán a continuación.

Disociación simple y doble

Para identificar una disociación simple, los investigadores observan la ejecución de dos individuos o grupos de individuos con patrones de lesión cerebral diferente durante la realización de dos tareas cognitivas con demandas de procesamiento distintas pero de complejidad similar (p. ej., memoria a corto plazo y memoria a largo plazo). Se considera que existe una disociación simple cuando los dos grupos de individuos sólo se diferencian en la ejecución en una de las tareas. De este modo, podría inferirse que la región lesionada en el grupo de individuos que muestra peor rendimiento en una de las tareas podría estar relacionada con los procesos necesarios para realizar dicha tarea. Por ejemplo, cuando se compara la ejecución de un grupo de individuos con lesión del hipocampo frente a la de otros individuos de control con lesiones en otra región distinta, puede comprobarse que los pacientes con lesiones en el hipocampo son peores que los individuos de control en una tarea de memoria a largo plazo, mientras que no se diferencian de ellos en una tarea de memoria a corto plazo. Este resultado llevaría a pensar que el hipocampo es una estructura importante en el establecimiento de recuerdos a largo plazo. Sin embargo, el estudio de disociaciones simples plantea problemas como el de la asimetría entre tareas. Al respecto, resulta difícil igualar el tipo de demandas de dos tareas diferentes y, de hecho, la mayor dificultad de los pacientes en una de ellas podría deberse a una asimetría en la dificultad entre ellas.

La identificación de disociaciones dobles plantea mayores dificultades, pero elimina este tipo de problemas metodológicos. Al igual que en las disociaciones simples, las disociaciones dobles requieren dos individuos o grupos de individuos (1 y 2) y dos tareas experimentales (A y B). El requisito para describir una disociación doble es que cada uno de los grupos muestre dificultades en una tarea distinta y muestre preservada la ejecución en la otra tarea (el grupo 1 sólo hace mal la tarea A; el grupo 2 sólo hace mal la tarea B). De esta forma, no podría decirse que las diferencias en ejecución entre grupos son debidas a una sensibilidad diferente de una de las dos tareas. Retomando el ejemplo anterior, una posible disociación doble podría obtenerse comparando dos grupos de pacientes con lesiones hipocampales y frontales. Se hablará de doble disociación en caso de que los pacientes con lesión frontal sólo realicen mal la tarea de memoria a corto plazo y los pacientes con lesión hipocampal sólo fallen en la tarea de memoria a largo plazo. El método de las disociaciones simples y dobles empleado por la neuropsicología también ha sido empleado en combinación con el uso de otros procedimientos (p. ej., neuroimagen) para el estudio de las alteraciones cognitivas y de activación cerebral asociados a daño cerebral, ampliando

así la utilidad del método, que permite así no sólo el estudio de los procesos cognitivos, sino también el de las bases neuroanatómicas de éstos (Fig. 4-33).

Sin embargo, entre los problemas derivados de este método, podría señalarse el hecho de que la lesión en una región dada puede favorecer el mal funcionamiento de otras regiones intactas. Al respecto, en ausencia de evidencias convergentes y de un conocimiento objetivo sobre la localización de la lesión de los individuos, resultaría arriesgado garantizar que la alteración de una función cognitiva con motivo de la lesión de una región cerebral indica inequívocamente que dicha región sustenta dicho proceso. Este hecho fue demostrado ya en 1947 por Shemington, al comprobar cómo la lesión experimental de las regiones sensoriales en el perro generaba alteraciones secundarias de tipo motor, pese a que dichas regiones motoras se mostraran intactas.

Estudios de grupo y de caso

Otra de las decisiones metodológicas que se han de tener en cuenta a la hora de estudiar pacientes con lesión cerebral reside en el estudio de grupos frente al estudio de casos únicos. Los estudios de grupos han sido a menudo criticados por los neuropsicólogos denominados «ultracognitivos», quienes los consideran inapropiados en neuropsicología humana debido a la variabilidad que tienden a mostrar los pacientes asignados a dichos grupos. En esa dirección, muchos autores señalan que no existen dos lesiones cerebrales idénticas. El estudio de casos únicos especiales constituye una vía alternativa al estudio de grupos en el establecimiento de relaciones entre patrones lesionales y patrones conductuales. El estudio de disociaciones dobles en individuos con déficits únicos permite aislar las operaciones que contribuyen a la realización de una tarea. Sin embargo, la metodología de caso único pierde potencia inferencial a la hora de localizar procesos cognitivos en el cerebro, dada la dificultad de generalizar a la población los resultados de un único individuo.

La mejora de la resolución espacial de las técnicas de neuroimagen supone una de las vías para resolver el problema de la variabilidad entre grupos de pacientes con lesión cerebral. Al respecto, la descripción precisa de dichas lesiones contribuye a identificar solapamientos entre regiones lesionadas comunes en los grupos. Si todos los individuos muestran una región cerebral afectada en la misma medida, cabría esperar la presencia de un déficit común asociado a dicha lesión, independientemente de los déficits particulares de cada individuo relacionados con la lesión de regiones no comunes.

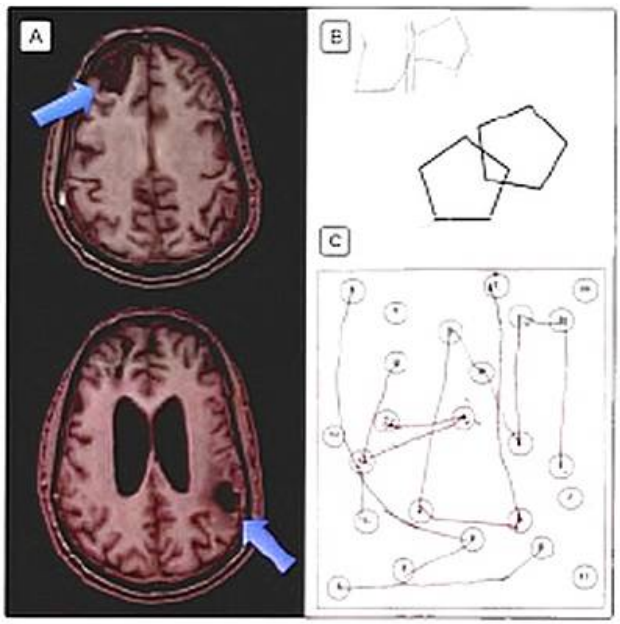


Figura 4-33. Rendimiento neuropsicológico en un paciente con traumatismo cerebral. **A)** Imagen de resonancia magnética de un paciente con traumatismo craneoencefálico con una contusión frontal derecha y parietal izquierda, con una dilatación ventricular. Su rendimiento en tareas neuropsicológicas se encuentra afectado tanto al copiar una figura geométrica sencilla **(B)** como al realizar la prueba Test del Trazo B (*Trail Making Test B*), en la que debe unir los puntos de la hoja alternando números y letras en orden ascendente **(C)**.

CONCLUSIONES

El presente capítulo describe de forma somera alguna de las técnicas más relevantes de las que se disponen en el momento actual los neurocientíficos cognitivos para el estudio de las bases neuroanatómicas y neurofuncionales de la cognición. Tal cual se ha descrito, estas técnicas abarcan diferentes niveles de análisis, desde lo microscópico a lo macroscópico, desde lo anatómico a lo funcional, sin desdeñar el uso de modelos animales para responder a las preguntas que requieren aproximaciones invasivas que no son aplicables en seres humanos. A la luz de lo expuesto, queda patente el alto grado de interdisciplinariedad de esta rama científica integradora, que constituye uno de los más prometedores campos de avance en el estudio de las claves de la relación entre cerebro y conducta.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Álvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. Eur J Radiol 2008;67:415-26.

Ariza M, Junque C, Mataró M et al. Neuropsychological correlates of basal ganglia and medial temporal lobe NAA/Cho reductions in traumatic brain injury. Arch Neurol 2004;6:541-4.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage 2000;11:805-21.

Bandettini PA. What's new in neuroimaging methods? Ann N Y Acad Sci 2009;1156:260-93.

Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K et al. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:11069-73.

Castilla-Ortega E, Pedraza C, Estivill-Torrús G, Santín LJ. When is adult hippocampal neurogenesis necessary for learning? Evidence from animal research. Rev Neurosci 2011;22:267-83.

Conchello JA, Lichtman JW. Optical sectioning microscopy. Nat Methods 2005;2:920-31.

Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. Brain Struct Funct 2009;213:525-33.

Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. Magn Reson Med 1992;23:37-45.
Gómez Utrero E, Sánchez Alonso A, Alijarde MT, Navarrete EG. Valor pronóstico de la electrocorticografía en la epilepsia temporal: patrones de la relación mesial y neocortical. Rev Neurol 2001;33:801-8.
Köbbert C, Apps R, Bechmann I et al. Current concepts in neuroanatomical tracing. Prog Neurobiol 2000;62:327-51.
Lichtman JW, Conchello JA. Fluorescence microscopy. Nat Methods 2005;2:910-9.
Miranda R, Nudel U, Laroche S, Vaillend C. Altered presynaptic ultrastructure in excitatory hippocampal synapses of mice lacking dystrophins Dp427 or Dp71. Neurobiol Dis 2011;43:134-41.
Miranda R, Sebrie C, Degrouard J et al. Reorganization of inhibitory synapses and increased PSD length of perforated excitatory synapses in hippocampal area CA1 of dystrophin-deficient mdx mice. Cereb Cortex 2009;19:876-88.
Moseley M, Bammer R, Illes J. Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. Brain and Cognition 2002;50:396-413.
Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:9868-72.
O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res 1971;34:171-5.
Palade GE, Palay SL. Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. Anat Rec 1954;118:335-6.
Palay SL. Synapses in the central nervous system. J Biophys Biochem Cytol 1956;2 (4 Suppl 4):193-202.
Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994;18:49-65.
Peñáñez JA, Barceló F. Updating sensory versus task representations during task-switching: insights from cognitive brain potentials in humans. Neuropsychologia 2009;47:1160-72.
Peñáñez JA, Maestú F, Barceló F et al. Spatiotemporal brain dynamics during preparatory set shifting: MEG evidence. Neuroimage 2008;21:687-95.
Picton TW, Bentin S, Berg P et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. Psychophysiology 2000;37:127-52.
Pierpaoli C, Jezzard P, Basser et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 1996;201:637-48.
Ríos-Lago M. Resonancia magnética funcional y neuropsicología: conceptos básicos. Radiología 2008;50:351-65.
Schmitz C, Hof PR. Design-based stereology in neuroscience. Neuroscience 2005;130:813-31.
Seoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000;12(1):103-13.
Semendeferi K, Damasio H. The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging. J Hum Evol 2000;38:317-32.
Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. New Haven, CT: Yale University Press; 1947.
Watkins KE, Paus T, Lerch JP et al. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. Cerebral Cortex 2001;11:868-77.
Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. Neuroimage 2008;41:1267-77.
Wood ER, Dudchenko PA, Robitsek RJ, Eichenbaum H. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. Neuron 2000;27:623-33.

Libros

Cacioppo J, Tassinary LG, Berntson GG. Handbook of psychophysiology. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
Carretié L. Psicofisiología. Madrid: Pirámide; 2001.
Carlson NR. Fisiología de la Conducta, 8ª ed. Madrid: Pearson Educación; 2006.
Fuster JM. The prefrontal cortex, 4ª ed. London: Elsevier; 2008.
Gazzaniga, MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. New York: WW Norton; 1998.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Neurociencia y conducta. Madrid: Prentice Hall; 1997.
Kolb B, Wishaw IQ. Neuropsicología humana, 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
Maestú, F, Ríos-Lago M, Cabestrero R. Neuroimagen funcional y cognición. Barcelona: Masson-Elsevier; 2008.
Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PC. MRI Atlas of human white matter. Amsterdam: Elsevier; 2005.
Rugg MD, Coles MGH. Electrophysiology of mind. Oxford: Oxford University Press; 1995.
Stuss DT, Knight RT. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press, Inc.; 2002.
Tirapu Ustarroz J, Ríos Lago M, Maestu F. Manual de neuropsicología. Barcelona: Viguera; 2008.

Actividad espontánea del cerebro: bases de la conectividad funcional

5

E. Proal, M. de la Iglesia Vayá y F. X. Castellanos

Resumen conceptual

- ✓ Como se ha comentado en el capítulo 4, existen diferentes técnicas que hacen posible el estudio del cerebro humano *in vivo*. De hecho, desde el comienzo de la electroencefalografía en 1930, los investigadores se dedicaban a estudiar la actividad generada por el cerebro, esto es, registraban la actividad eléctrica cerebral de un individuo en estado basal (de base), sin realizar ninguna tarea, sólo comparando los cambios de las señales eléctricas cerebrales con los ojos abiertos y con los ojos cerrados.
- ✓ Posteriormente, surgieron los estudios mediante electroencefalograma con potenciales evocados, los cuales marcaron un hito para la época, ya que comenzaron a hacer posible el estudio de ciertos comportamientos cognitivos y su relación con las señales producidas por la estimulación eléctrica del cerebro. Este método abrió un nuevo enfoque y dio pie, en 1991, al comienzo de la resonancia magnética funcional (RMf), que como se mencionó en el capítulo 4, ha sido hasta hoy la técnica más aplicada en el campo de la neurociencia cognitiva. Sin embargo, se estima que cuando se mide la actividad cerebral por medio de RMf mediante la aplicación de un paradigma de estimulación o alguna tarea específica, para detectar la percepción de estímulos, realmente sólo se está midiendo un pequeño porcentaje de la energía consumida por el cerebro.
- ✓ Es a partir de los hallazgos de Biswal et al. en 1995, y fundamentalmente por el impulso de Raichle y su grupo a principios del siglo XXI, cuando se comenzó a estudiar la actividad espontánea del cerebro, actividad que no es inducida por ningún tipo de tarea, pero resulta ser la principal fuente de consumo energético del cerebro. Ambos grupos observaron que las señales que se habían eliminado en los estudios con RMf inducida mediante tarea (en adelante, RMf-tarea), por considerarse ruido o no atribuibles a la tarea, parecían ser señales generadas de modo autónomo por el propio cerebro y, por lo tanto, cruciales para poder entender la función de éste. Mediante el uso de diferentes técnicas de neuroimagen, el estudio de dichas señales y de su organización ha permitido desarrollar un novedoso campo de estudio dentro de la neurociencia cognitiva, el estudio de las señales o fluctuaciones espontáneas en estado de reposo (en adelante, RMf-reposo). Aunque todavía falta mucho por entender acerca del funcionamiento cerebral, la RMf-reposo está ayudando a medir y registrar procesos, mecanismos y circuitos cerebrales que habían sido observados con anterioridad a través de estudios con animales o estudios *post mortem* y que ahora pueden ser medidos en seres humanos y en vivo. El estudio RMf-reposo está abriendo las puertas a un nuevo paradigma en el campo de la neurociencia cognitiva. En este capítulo se abordarán las bases y aplicaciones principales de esta nueva perspectiva.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer el concepto de actividad intrínseca cerebral.
- Conocer y adentrarnos en el concepto de conectividad cerebral.
- Estudiar la clasificación de las principales técnicas empleadas en la exploración de la conectividad funcional.
- Conocer las aplicaciones del estudio de conectividad funcional en neurociencia cognitiva.
- Conocer las ventajas de la aplicación de resonancia magnética funcional en estado de reposo en comparación con otras técnicas.
- Familiarizarse con el vocabulario de las técnicas utilizadas para el estudio de la conectividad funcional mediante RMf-reposo.
- Descubrir la importancia de la colaboración entre los distintos laboratorios a nivel mundial y la colaboración de la investigación en abierto.

INTRODUCCIÓN

En el ser humano, el cerebro representa el 2 % de toda su masa corporal y, a pesar de ser sólo una pequeña parte del cuerpo, es el responsable de utilizar el 20 % de la energía consumida por el hombre. Cuando se lleva a cabo una tarea o actividad específica que implique concentración o reflexión, sólo se utiliza el 5 % de esta energía metabólica. De hecho, justamente este 5 % es el que puede ser medido y observado por medio de la RMf. Es en este momento cuando se plantea la siguiente cuestión: si esto es así ¿en qué emplea el cerebro la mayor cantidad de energía?

Anteriormente se comparaba la funcionalidad de este órgano a la de un ordenador, de modo que dejaba de funcionar cuando se «bloqueaba». Del mismo modo, y siguiendo con el símil, se pensaba que la mayor actividad cerebral se realizaba mientras el cerebro estaba encendido o realizando alguna determinada actividad. Sin embargo, con el avance de la tecnología y de la investigación, se ha podido comprobar que esta idea es errónea, ya que la actividad cerebral continúa aun estando en estado de reposo, cuando el cerebro deja de pensar de manera focalizada e incluso hasta en los periodos de sueño. Para poder estudiar esta actividad cerebral en reposo, que como ya puede intuirse, es en la que el cerebro consume más energía, se utiliza la técnica de RMf-reposo, sin la necesidad de presentar una tarea o estímulo específico. El hecho de poder estudiar la función cerebral en dicho estado brinda interesantes planteamientos nuevos tanto para el área de la investigación como para la intervención clínica, ya que es una técnica fácil de aplicar y que permite obtener resultados fiables y reproducibles.

En este capítulo se explicará cómo nace este nuevo paradigma para estudiar el cerebro humano, las nuevas herramientas que se han implementado y, además, hacia dónde se pretende ir con estos resultados en un futuro no muy lejano.

ACTIVIDAD INTRÍNSECA CEREBRAL

Antecedentes del estudio de las fluctuaciones espontáneas cerebrales

El inventor del electroencefalograma (EEG), Hans Berger, fue el primero en observar que el cerebro está en constante actividad. Este investigador destacó en 1929 que las oscilaciones eléctricas capturadas por un electroencefalógrafo continuaban en actividad aun cuando la persona se encontraba en estado de reposo. Sin embargo, el hecho de que las medidas electroencefalográficas no se pueden localizar con precisión, debido a la baja resolución espacial de la técnica, impidió que esta idea siguiera desarrollándose. Esto llevó a que los investigadores focalizaran su trabajo en detectar la activación de ciertas regiones cerebrales mientras un individuo emite una respuesta ante una tarea o estímulo controlado en el tiempo. Para poder obtener la actividad eléctrica que está relacionada con un determinado estímulo o proceso cognitivo, se realizan múltiples ensayos, se promedian las activaciones que se producen durante la tarea y se desechan las señales cerebrales espontáneas que no están implicadas.

A partir de estos avances fue cuando la RMf surgió como nueva técnica para analizar la función cerebral, ya que –comparada con la del EEG– cuenta con una mejor resolución espacial. Esto permitió obtener resultados espectaculares en el campo de la neurociencia cognitiva (entre otras ciencias), ya que detectan activaciones cerebrales en regiones mucho más precisas relacionadas con determinados procesos cognitivos.

Supóngase que quiera estudiar cuáles son las áreas del cerebro que intervienen durante el procesamiento de una tarea motora sencilla, por ejemplo, cuando los dedos de una mano se mueven en oposición al pulgar. Para ello, habría que introducir a la persona en la máquina de RM y pedirle que, cuando se le indique, mueva sus dedos uno a uno por periodos de 30 segundos consecutivos, alternando con periodos de descanso y repitiendo el proceso durante 5 o 6 veces. De esta forma, después de capturar la señal procedente del escáner y aplicando técnicas avanzadas de posproceso, podría observarse qué regiones del cerebro han sufrido una vasodilatación causada por un incremento de la oxihemoglobina en sangre. En este contexto, aquella área que ha sufrido dicho cambio y a su vez ha superando un umbral estadístico preestablecido se mostraría con un color específico que denotaría aquella región cerebral implicada en el proceso motor que es objeto de estudio (v. Anexos 1 y 2).

Al extraer esa señal de una tarea, aun tan sencilla como la tarea motora, el investigador se enfrenta con la dificultad de deshacerse de otras señales producidas por el cerebro y que no están relacionadas con la tarea aplicada. A estas señales se las conoce como «ruido» o actividad basal, y hasta no hace mucho tiempo fueron consideradas como producto de procesos fisiológicos tanto cardíacos como respiratorios. Sin embargo, hoy en día se sabe con certeza que este «ruido» también contiene una actividad producida intrínsecamente por el propio cerebro y correlaciona con distintos circuitos corticales bien identificados. A dicha actividad de baja frecuencia se la conoce como fluctuaciones espontáneas cerebrales.

Fluctuaciones espontáneas lentas del cerebro

> Todo sistema biológico complejo contiene oscilaciones y fluctuaciones que suelen ser difíciles de comprender y aislar, ya que se interrelacionan de manera dinámica. En el caso de la actividad neuronal, existen diferentes intervalos de fluctuaciones, principalmente medidas por técnicas electroencefalográficas, como se expuso en el capítulo 4. Fue a finales del siglo XX cuando en los estudios de la dinámica cerebral comenzaron a tener en cuenta estos intervalos de fluctuaciones muy lentas (por debajo de 0,1 Hz), las cuales antes habían sido ignoradas. Ahora se está comprobando que estas oscilaciones sincronizan la actividad de zonas espacialmente alejadas.

Gracias a la disponibilidad de datos electrofisiológicos en animales experimentales, y especialmente en seres humanos preparados para cirugías del cerebro, se ha podido confirmar que estas fluctuaciones de baja frecuencia se generan de manera espontánea por el cerebro, lo cual hoy en día es de gran importancia para la neurociencia cognitiva.

A pesar de que estas fluctuaciones cerebrales observadas no son ondas regulares y sinusoidales, se pueden caracterizar usando las mismas dimensiones de frecuencia, amplitud y fase que se aplican a todo fenómeno oscilatorio.

- **Frecuencia.** Es una magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico. Concretamente, en el caso de las fluctuaciones lentas se refiere al número de ciclos recorridos por segundo (Fig. 5-1).
- **Amplitud.** Se refiere a la intensidad de una fluctuación, medida de pico a pico. En el caso de la RMf, se suele usar la unidad de cambio en la intensidad media de la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (*blood oxygen level dependent*, BOLD), medida en porcentaje (Fig. 5-1).
- **Fase.** Se refiere al punto particular en el ciclo de una onda o fluctuación. Se mide en términos de ángulos en grados, típicamente entre 0 y 360, y es un factor importante en la interacción entre fluctuaciones. Dos fluctuaciones con el mismo ángulo entre sí de 0° están completamente sincronizadas de manera que se refuerzan. Dos fluctuaciones con diferencia de 180° entre sí están anticorrelacionadas, de modo que el pico de una fluctuación coincide con el fondo de la otra y viceversa (Fig. 5-2).

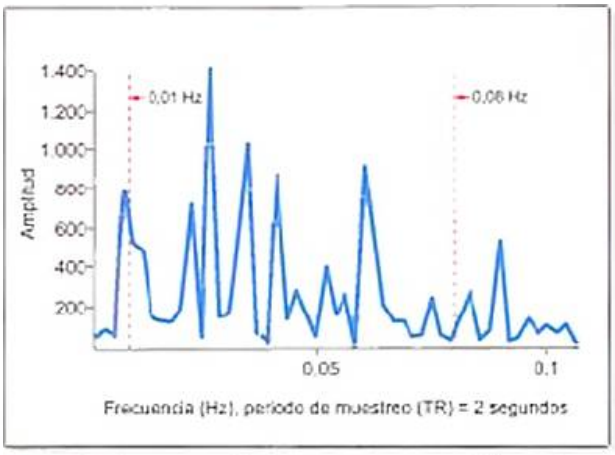


Figura 5-1. Representación de los componentes de fluctuaciones periódicas caracterizadas principalmente por tres parámetros: amplitud de onda y de pico a pico, frecuencia y fase. Las fluctuaciones fisiológicas no suelen ser tan regulares como las que se presentan en la figura; sin embargo, para fines de ilustración se presenta esta fluctuación regular.

CONECTIVIDAD CEREBRAL

El cerebro humano es una compleja red de regiones interconectadas estructural y funcionalmente. Se ha podido observar en los estudios neurocientíficos que la comunicación funcional entre regiones del cerebro desempeña un papel clave en los procesos cognitivos complejos. Es por ello que la integración de la información a través de las distintas regiones del cerebro es objeto de estudio en la actualidad. La exploración de la conectividad cerebral proporciona nuevos horizontes de estudio de la organización del cerebro humano.

Principios fundamentales de la conectividad cerebral

En el cerebro concurren dos principios complementarios de organización, la segregación y la integración funcional. A continuación se explican ambos conceptos.

Segregación

La segregación funcional parte del principio de que existen algunas tareas que pueden asociarse a regiones concretas del cerebro, tratando de delimitar las diferentes regiones asociadas a funciones especializadas más primarias.

Los trabajos de Paul Broca y sus contemporáneos marcaron un hito en esta materia y empezaron a considerar la existencia de asociaciones entre determinadas localizaciones y funciones específicas. La caracterización de la actividad cerebral en términos de especialización funcional de las áreas del cerebro superiores, tanto cognitivas como sensoriales, ha sido el enfoque principal de la neuroimagen funcional. Sin embargo, la actividad cerebral caracterizada en términos de especialización funcional no revela nada sobre cómo las diferentes áreas cerebrales se comunican entre sí, proporcionando una visión limitada del sustrato de los procesos investigados.

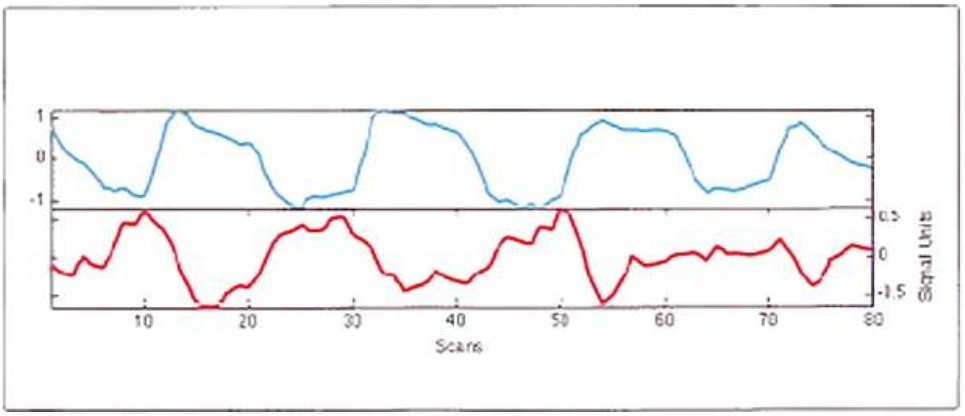


Figura 5-2. Representación de ondas anticorrelacionadas. El pico de la fluctuación en color azul se encuentra en la dirección opuesta al pico de la fluctuación en color rojo. Este patrón de anticorrelación denota que estas dos fluctuaciones están sincronizadas, aunque de manera inversa.

Como se ha podido comprobar en multitud de estudios de conectividad, muchas actividades mentales no presentan una ubicación clara. Esto ocurre con frecuencia en cualquier actividad mental más compleja, la cual se subdivide y se reparte por distintas localizaciones cerebrales. Es el caso, por ejemplo, de los cálculos matemáticos o de la acción de reconocer un rostro. Para abordar estas tareas, se activan muchas zonas del cerebro y no solamente una. Estos procesos cognitivos no pueden entenderse solamente como específicos de una región, ya que el cerebro nunca actúa de forma aislada.

Integración

> El término integración indica que las funciones cerebrales están ligadas de manera dinámica y no como una sucesión jerárquica. Los procesos en el cerebro no convergen en un solo lugar, sino que ocurren de forma paralela y a través de una estructura distribuida de diferentes áreas que están implicadas para crear una experiencia completa.

Cada vez es más evidente que el cerebro ejecuta muchas funciones en paralelo, relacionadas entre sí pero que ocurren diferentes y distantes, creando circuitos neuronales que son dependientes de alguna función cognitiva más compleja.

En los últimos años se están realizando hallazgos que abren un amplio abanico de tareas cerebrales que pueden ser clasificadas en función de su patrón de conexiones neuronales. Este hecho ha conducido a la investigación sobre técnicas que permiten analizar funciones mentales de orden superior, como el razonamiento abstracto. Es de esperar que estas técnicas que se centran en el estudio de la conectividad entre áreas cerebrales permitan mejorar de forma directa los diagnósticos y, de forma indirecta, los tratamientos de trastornos mentales como el autismo, la depresión y la esquizofrenia.

Clasificación de la conectividad cerebral

Para poder entender mejor el concepto de conectividad funcional, es necesario diferenciar dicha conectividad de la conectividad estructural.

Conectividad anatómica o estructural

> La conectividad anatómica o estructural estudia la red de conexiones físicas de conjuntos de neuronas enlazadas (red sináptica), así como sus atributos biofísicos estructurales asociados, caracterizados por parámetros como fuerza o efectividad sináptica.

Diferentes técnicas invasivas ofrecen la posibilidad de establecer cuáles son las conexiones axonales reales. Sin embargo, las de resonancia magnética (RM) como imagen por tensor de difusión (DTI), aunque carecen del mismo nivel de detalle, son las técnicas más apropiadas, hoy en día, como marcadores *in vivo* para determinar la existencia y los cambios temporales en los tractos de fibra.

Conectividad funcional

> La conectividad funcional, a diferencia de la conectividad estructural, es altamente dependiente del dominio del tiempo. Cabe señalar que la conectividad funcional no hace ninguna referencia explícita a los efectos direccionales específicos (causa-efecto) o a un modelo estructural subyacente. La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. Esta dependencia temporal, aunque está relacionada con la conectividad estructural y lógicamente se verifica en regiones cercanas y conectadas, también puede existir entre regiones que no estén directamente unidas por haces axonales.

La comunicación funcional entre regiones es de suma importancia para llevar a cabo diversos procesos cognitivos, integrando información a través de diferentes regiones cerebrales (integración funcional).

La conectividad funcional se aborda desde diversos campos y hasta el día de hoy se estudia mediante diversas técnicas de análisis como EEG, la espectroscopia basada en luz infrarroja, registros de neuronas individuales y RMf durante la ejecución de tareas y en reposo.

> Para estudiar la organización y la estructura de la conectividad funcional se analizan fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia en el cerebro.

De esta forma, es posible establecer un mapa de canales de comunicación funcional entre regiones del cerebro cuantificando mediciones como el nivel de correlación extraído de la dinámica de las series temporales de RMf. Se puede concluir, por lo tanto, que el concepto de conectividad funcional está definido en base a correlaciones temporales entre dos o más regiones alejadas en el espacio. Cabe suponer que tales correlaciones o sincronizaciones son resultado de conectividades directas entre neuronas, grupos neuronales o de conexiones indirectas entre grupos neuronales (Fig. 5.3).

Conectividad funcional frente a conectividad estructural

Para interrelacionar estos dos conceptos de manera conjunta, cabe plantearse la siguiente cuestión: ¿cuál es el mecanismo por el que dos áreas cerebrales distantes están coactivadas en un momento dado en estado de reposo?

Debido a la propia definición del fenómeno, se puede cuestionar cómo es que muchas de las redes detectadas en estado de reposo consisten en regiones corticales anatómicamente separadas. Obviamente, se plantea la siguiente cuestión: ¿cómo estas regiones son capaces de permanecer funcionalmente conectadas? Dado que las fluctuaciones espontáneas en estado de reposo reflejan el curso de la actividad neuronal, la comunicación entre regiones separadas del cerebro implica tácita-

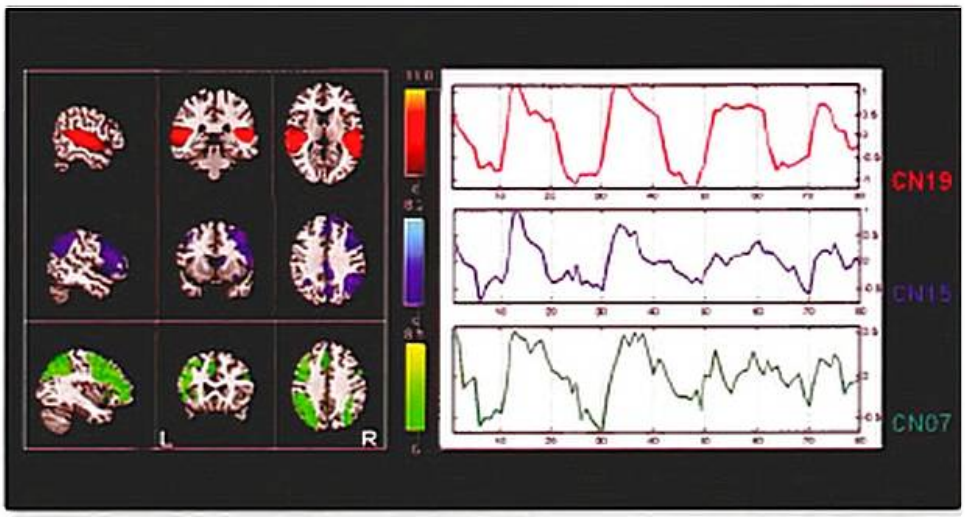


Figura 5-3. Representación de grupos neuronales alejados espacialmente. Se puede observar la correlación temporal o sincronización, definida por la componente independiente representativa de cada grupo. Figuras pertenecientes a un estudio de resonancia magnética funcional con paradigma de estimulación auditiva, sesión con prosodia de contenido neutro. CN07: componente frontoparietal izquierda; CN15: componente frontoparietal derecha; CN19: componente bilateral temporal; D: derecha; I: izquierda.

mente la existencia de algunas conexiones estructurales que se encuentren vinculadas para apoyar la comunicación en curso.

> Cuando se habla de conexiones estructurales, se hace referencia a tractos de sustancia blanca que describen cómo los paquetes axonales de larga distancia se interconectan directamente con grandes grupos de neuronas separadas espacialmente.

Estableciendo un símil, puede considerarse que los tractos de sustancia blanca son las autopistas de la información del cerebro, que permiten el transporte de gran cantidad de datos funcionales entre las regiones separadas espacialmente. En este contexto, cuando se detecta una alta correlación en las series temporales de RMf-reposo de regiones del cerebro que se encuentran anatómicamente separadas, se refleja un curso o camino de comunicación funcional interregional subyacente. Esto implica que debe haber un núcleo estructural de conexiones de sustancia blanca para facilitar esta comunicación neuronal. Recientemente, varios estudios en los que se han combinando técnicas de RMf-reposo con mediciones de imágenes de DTI han sugerido la existencia de una asociación directa entre la conectividad funcional y la conectividad estructural en el cerebro humano (Fig. 5-4).

> Es importante tener en cuenta que la conectividad estructural implica conectividad funcional, sin embargo *no toda* conectividad funcional conlleva una conectividad estructural directa. Un ejemplo claro de esto último es el caso de la corteza visual primaria, en la cual se verifica una fuerte conexión funcional entre los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, sin la presencia de conexiones estructurales.

CONECTIVIDAD FUNCIONAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

En neuroimagen, el término conectividad funcional se ha utilizado tanto en RMf-tarea como en RMf-reposo, con referencia a las correlaciones que existen entre dos regiones cerebrales distintas cuando se comparan grupos, tareas, bloques o puntos temporales de la actividad BOLD estudiada de forma individual (dependiente del nivel de oxígeno en sangre). Es por ello que, utilizado para diferentes análisis, este concepto ha causado cierta confusión.

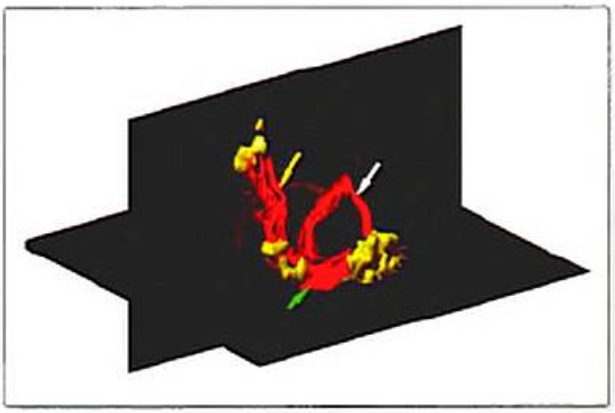


Figura 5-4. Se muestra la integración de la RMf y la DTI para el estudio y análisis de la estructura-función en la red de lenguaje. Se observa un conjunto de fibras que conectan el hemisferio izquierdo a lo largo de la ruta 1 (área de Broca a la área motora suplementaria) (flecha amarilla) y la ruta 2 (área de Broca a la área de Wernicke). En este caso, el camino está compuesto por fibras con dos vías de conexiones separadas: la vía dorsal (flecha blanca) y la vía ventral (flecha verde).

Este capítulo se centra en la RMf-reposo, la cual –hasta el momento– es la técnica más utilizada por diversos grupos de investigación para tratar de entender la actividad intrínseca generada por el cerebro humano.

Por medio de la RMf-reposo, durante períodos de inactividad mental se pueden observar señales de baja frecuencia y de gran amplitud, que son producidas por el paso de flujo sanguíneo en las diferentes zonas del cerebro. Por otro lado, se observa que la actividad del flujo sanguíneo de las regiones denominadas de alta interconexión tiende a subir y bajar sincronizadamente, delineando redes en el cerebro

Recuadro 5-1. Los hemisferios cerebrales consiguen sicronizarse sin cuerpo calloso

- Imaginense dos ordenadores no conectados por un cable pero que tienen un medio de comunicación suficiente para estar sincronizados. No parece extraño, ¿verdad? Lo que sigue lo es, y mucho. Un equipo de investigadores encabezado por Michael Tyszka, del *California Institute of Technology* (Caltech), de Estados Unidos, ha encontrado que personas que nacen sin el cuerpo calloso (que, tal como hemos comentado en el capítulo 3, se trata de un tipo de fibra comisural que une los dos hemisferios del cerebro), un trastorno que se conoce como agenesia del cuerpo calloso, siguen mostrando unas comunicaciones llamativamente normales entre las dos mitades de sus cerebros. El hallazgo, que se publicó en el *Journal of Neuroscience* (Tyszka et al., 2011) tiene implicaciones para el estudio del espectro autista e, incluso, para las teorías sobre la conciencia.
- Nuestros encéfalos nunca descansan. Cuando soñamos despiertos, cuando reposamos tumbados sin pensar en nada, existe una gran cantidad de comunicaciones entre las diferentes regiones encefálicas. Muchas de estas regiones muestran patrones de actividad que varían lentamente y que son muy parecidos entre sí. El hecho de que estas regiones parezcan estar sincronizadas ha llevado a muchos científicos a considerar que todas ellas son parte de una red de interconexión llamada red del estado de reposo. Lo que han encontrado los investigadores es que la red del estado de reposo parece normal en lo esencial en personas con agenesia del cuerpo calloso, a pesar de la falta de conectividad entre los dos hemisferios cerebrales (Fig. 5-5).
- Es de destacar que las personas que padecen agenesia del cuerpo calloso carecen de alrededor de 200 millones de conexiones respecto a los individuos que no la padecen y que, además, dichas conexiones no son banales, ya que son las que unen los dos hemisferios cerebrales. La agenesia del cuerpo calloso ocurre en 1 de cada 4.000 nacimientos y se produce durante el desarrollo fetal, cuando las fibras del cuerpo calloso no consiguen salvar la separación entre los dos hemisferios. Al tratarse de ordenadores queda claro que puede haber otro tipo de comunicación, pero en el ser humano, si «faltan los cables», ¿cómo se comunican las dos mitades del cerebro? Hay que postular la existencia de medios indirectos y, actualmente, desconocidos (Fig. 5-6).
- Los estudios mencionados se realizaron mediante RMf en 8 individuos con agenesia del cuerpo calloso e inteligencia normal y 8 individuos de control. Ambos grupos mostraron una correlación homotópica (en los mismos lugares) muy robusta en la señal BOLD. Sorprendentemente, prácticamente todos los componentes independientes a nivel de grupo identificados en los individuos de control se encontraron en el grupo con agenesia del cuerpo calloso y eran predominantemente simétricos bilateralmente.
- Si tenemos presente que la agenesia del cuerpo calloso está muy relacionada con el autismo (un tercio de las personas con agenesia del cuerpo calloso padecen alguna condición del espectro autista), desde un punto de vista clínico este hallazgo nos puede llegar a entender con mayor claridad el funcionamiento del cerebro autista (v. Material web. Contenido complementario. Los hemisferios cerebrales consiguen sincronizarse sin cuerpo calloso).

(v. Material web. Animaciones y vídeos. Vídeo 1. Actividad cerebral en estado de reposo).

> Aunque la RMf-tarea ha proporcionado una valiosa información acerca de las diferentes áreas cerebrales relacionadas con procesos cognitivos complejos (p. ej., atención, reconocimiento de caras, memoria), la falta de consistencia y la larga duración de tareas/paradigmas dentro de la máquina han hecho difícil su aplicación en determinadas poblaciones clínicas, debido a que los deterioros cognitivos graves pueden presentarse como un obstáculo a la hora de capturar la señal, como sucede en el caso de esquizofrenia, demencias, etc. En cambio, la RMf-reposo ha permitido en los últimos años identificar circuitos de conectividad funcional a nivel individual y, debido a su fácil aplicación, esta técnica tiene un gran potencial para poder ser utilizada en el área clínica.

Es muy interesante estudiar dicha actividad espontánea del cerebro para poder delimitar circuitos cerebrales, que a su vez resultan útiles en el conocimiento del funcionamiento normal y patológico del cerebro humano *in vivo*.

El estudio de la conectividad funcional en estado de reposo por medio de RMf comenzó su andadura alrededor de 1995, cuando un estudiante de doctorado, Bharat Biswal, perteneciente al centro universitario *Medical College of Wisconsin*, realizó un estudio de RMf-tarea aplicando una tarea motora, con el objetivo de examinar patrones de actividad neuronal del sistema motor. Como era de esperar, los resultados mostraron que durante la ejecución de la tarea motora de pulsación de dedos se activaban las regiones de las áreas motora primaria y motora suplementaria.

Sin embargo, en aquella época Biswal y sus colaboradores decidieron prestar atención no sólo a la señal asociada a la tarea motora, sino también a la señal-ruido que normalmente era descartada en este tipo de estudios de neuroimagen, ya que estos investigadores tenían la suposición de que además

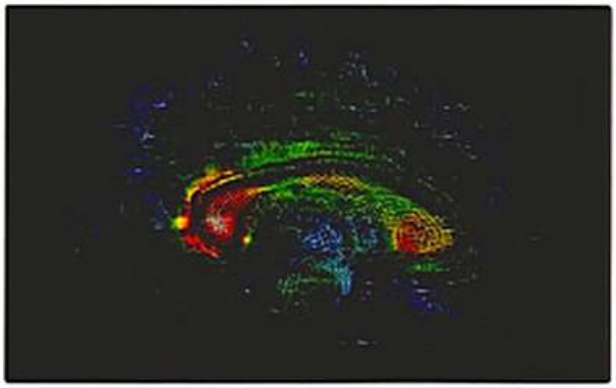


Figura 5-5. Representación mallada del cuerpo calloso mediante TextBox.

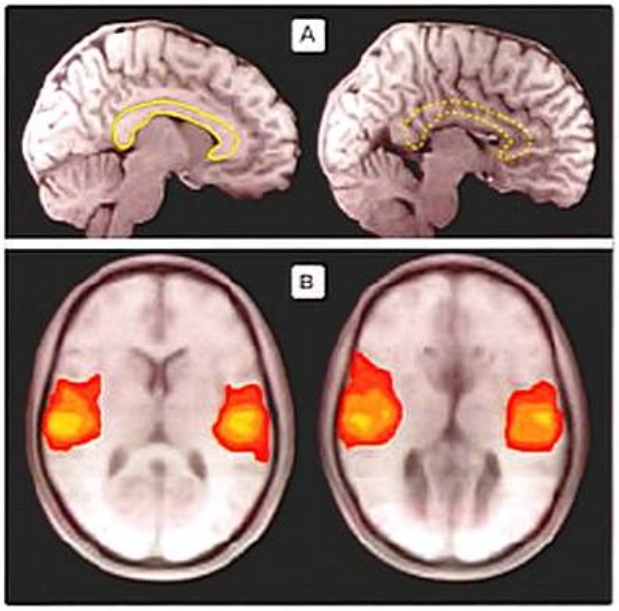


Figura 5-6. **A)** Comparación de imágenes de resonancia magnética de un individuo sano (izquierda) y un paciente con agenesia del cuerpo calloso (derecha). Se puede observar el cuerpo calloso con una estructura delineada en forma de «C» en un cerebro sano y su ausencia en el cerebro con agenesia del cuerpo calloso. **B)** Imágenes de resonancia magnética funcional de patrones simétricos en la actividad sincronizada, tanto en un individuo sano (izquierda) como en un paciente con agenesia del cuerpo calloso (derecha), en estado de reposo.

de tratarse de ruido, esta actividad era propia del cerebro. A través de esta hipótesis, decidieron realizar un segundo análisis, ubicando a los individuos en la máquina de resonancia sin realizar ningún tipo de tarea, solamente mirando a un punto fijo y dejando que el cerebro «hablara» por sí solo. De esta forma, adquirieron lo que hoy se denomina RMf-reposo. Fue entonces cuando se dieron cuenta de que, si se centraban en estudiar la señal BOLD en una zona específica del cerebro, en este caso el área motora derecha, podían extraer fluctuaciones espontáneas de esta región y, posteriormente, preguntarse con qué otras regiones del resto del cerebro se correlacionaban dichas señales; en otras palabras, qué otras áreas cerebrales estaban relacionadas con esta región motora del hemisferio derecho (fig. 5-7).

Curiosamente, los resultados mostraron que las oscilaciones lentas se correlacionaban con la región motora derecha seleccionada, y pertenecían a las mismas áreas observadas durante el estudio de RMf-tarea, áreas motoras primaria y suplementaria. Es decir, tanto durante la realización de la tarea como en estado de reposo, se destacaron áreas y circuitos casi idénticos. Este hecho llevó a pensar que los circuitos implicados, en este caso la corteza motora, aunque se activan con más fuerza durante una tarea, prevalecen en ausencia de ésta, lo que indica la existencia de una conexión intrínseca cerebral entre estas regiones.

Los hallazgos de Biswal fueron confirmados por unos cuantos laboratorios; sin embargo, este hecho fue ignorado durante algún tiempo. En 2001, el neurólogo Marcus Raichle y su grupo, quienes se dedicaban a realizar estudios con RMf-

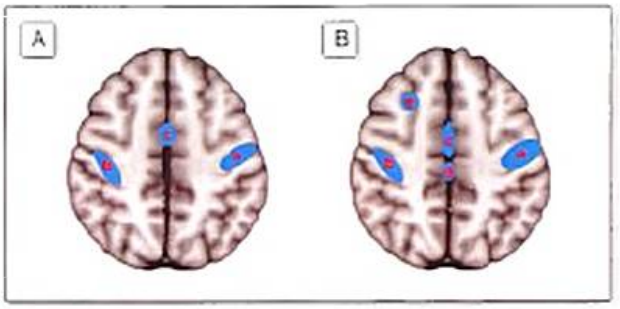


Figura 5-7. **A)** Activación de las zonas cerebrales relacionadas con la ejecución de tarea motora simple *(finger tapping)*. **B)** Correlación de una semilla seleccionada en el área motora izquierda con otras áreas del cerebro, cuando el individuo está en estado de reposo. Como se puede observar, las áreas cerebrales señaladas a, b y c en ambas figuras son muy similares, lo que muestra que, a pesar de la ausencia de tarea en la figura B, estas áreas están intrínsecamente conectadas. Sin embargo, en **B** aparecen dos áreas que no se activaron durante la tarea motora **(A)**: la corteza sensoriomotora (d) y el área premotora (e); esta última suele ser activada durante tareas motoras, aunque en este individuo no fue el caso.

tarea, observaron a través de varias adquisiciones que, mientras los individuos ejecutaban una tarea, existían ciertos patrones de desactivación en regiones cerebrales específicas y que esto curiosamente se repetía en todos los individuos a los que aplicaban la técnica, realizando cualquier tipo de tarea. Este suceso dio pie al descubrimiento de lo que hoy es denominado el circuito de activación por defecto (CAD), que se abordará más adelante en este capítulo. Con este hallazgo, los investigadores comprobaron que el cerebro está trabajando incluso en ausencia de tarea y que este órgano tan fundamental consume energía por sí solo.

A partir de los resultados obtenidos por estos grupos de investigación, recientemente en la comunidad neurocientífica se ha despertado el interés por el estudio del comportamiento de dichas señales de baja frecuencia y su papel en el funcionamiento del cerebro humano.

> ¡ Hoy en día se sabe que las fluctuaciones lentas producidas espontáneamente por el cerebro se observan en estado de reposo, durante el sueño e incluso bajo los efectos de la anestesia.

Esta actividad intrínseca generada por el cerebro se caracteriza porque estas fluctuaciones espontáneas se producen cada 5-100 segundos. En la actualidad, el conocimiento de que dichas oscilaciones no son solamente «ruido», sino que además están estructuradas y organizadas abre un nuevo espectro de posibilidades en este campo de estudio: ¿qué conexiones existen en el cerebro humano? y ¿cómo estas conexiones van formando a su vez circuitos?

Adquisición

Se describirá un protocolo típico de adquisición en RMf-reposo, aunque estos protocolos varían en función del tipo de escáner y del tiempo determinado por el equipo de investiga-

ción. Lo primero que se hace es pedirle al individuo que permanezca sin moverse y con los ojos abiertos.

Se ha tomado como ejemplo de referencia el protocolo publicado en la página web del proyecto INDI *(International Neuroimaging Data-sharing Initiative)* (v. Material web. Contenido complementario. Redes colaborativas de datos de conectividad funcional en estado de reposo). Para realizar la adquisición de la señal, se ha comprobado que con una toma de datos de 6 minutos o algo más de tiempo es suficiente para extraer las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD. También es importante comentar que en el momento de la adquisición de la RMf-reposo, es recomendable realizarla antes de una adquisición de RMf-tarea, o al principio del estudio, para minimizar las diferencias en estado de alerta entre individuos.

Principales técnicas de análisis para procesar los datos de resonancia magnética funcional en reposo

A continuación se revisarán las técnicas más utilizadas para analizar la actividad intrínseca cerebral en RMf-reposo, las cuales están basadas en distintos paradigmas matemáticos (v. Anexos 1 y 2).

Modelos dependientes de hipótesis. Análisis basado en semilla

Dentro del amplio abanico de posibles formas de análisis la señal BOLD, su estudio puede clasificarse en dos enfoques fundamentales. El primero está constituido por los métodos basados en hipótesis *(hypothesis-driven)*, entre los que destaca el análisis por vóxel semilla. Éste se basa en la selección de una región de interés o semilla; se analiza esta región y se estudia cómo se conecta funcionalmente con otra región de interés o con todos los vóxeles del resto del cerebro. Ello se efectúa mediante la correlación entre las series temporales extraídas de la señal BOLD de la secuencia RMf-reposo a partir de una semilla seleccionada y las series temporales de las demás áreas cerebrales, obteniéndose un mapa de conectividad funcional que determina todas aquellas áreas que tienen una alta correlación con la región de interés o semilla seleccionada. Según el objetivo o la hipótesis del investigador, la semilla puede seleccionarse *a priori*, en función de los resultados de estudios tradicionales de RMf-tarea. En este paso el investigador introduce explícitamente una hipótesis.

Si, por ejemplo, se está interesado en medir y cuantificar el grado de correlación entre distintas áreas del circuito motor, se puede seleccionar la circunvolución precentral como candidata a semilla, ya que esta región ha mostrado activaciones regulares y reproducibles en diversos estudios. La sencillez de este método hace que el análisis por vóxel semilla tenga una gran difusión entre los estudios publicados, aunque proporcionan resultados vinculados a conexiones cerebrales ligadas a regiones predeterminadas por hipótesis. La mayor limitación de esta técnica es que los resultados dependen de la selección inicial de las semillas y, por lo tanto, hay que escogerlas con mucho cuidado para evitar sesgos de selección (v. Material web. Contenido complementario. Conectividad funcional cerebral en reposo de diferentes regiones).

Modelos independientes de la hipótesis. Análisis basado en componentes independientes

Existe otro enfoque que intenta obviar la definición *a priori* de una región específica o semilla. Se trata de los métodos exploratorios o sin hipótesis previa; con ellos se examinan los patrones de conectividad funcional a través de todas las regiones cerebrales. Los métodos independientes de la hipótesis son especialmente útiles cuando no se conocen las regiones que están implicadas en una tarea determinada o no se conoce la conectividad funcional.

Los primeros trabajos en utilizar esta metodología estudiaban la integración funcional utilizando el análisis de componentes principales como técnica de posproceso, en el cual se descomponen los datos de RMf en un conjunto de componentes no correlacionados mutuamente ni en el espacio ni en el tiempo. Posteriormente, el análisis de componentes independientes ha demostrado ser una técnica idónea para identificar elementos que describen la actividad en una red ampliamente dispersa. La técnica está basada en la descomposición de los datos de RMf en componentes independientes y se trata de una extensión de los métodos clásicos de separación ciega de fuentes *(blind source separation)*. Esta técnica descompone las series temporales de las fluctuaciones detectadas, para así identificar la mayor cantidad de componentes estadísticamente independientes que definen redes funcionales (o circuitos funcionales). Además, esta técnica permite detectar otro tipo de señales, por ejemplo, señales fisiológicas o ruidos relacionados con movimientos de acomodación de la cabeza. El análisis de componentes independientes toma especialmente en consideración todos los vóxeles cerebrales, utilizando un algoritmo matemático que los separa entre diferentes sistemas (circuitos o componentes), que se correlacionan entre sí y que a su vez son independientes del resto. Aunque este análisis tiene muchas ventajas y su aplicabilidad ha abierto las puertas a nuevas posibilidades en el diseño de estudios, los mapas generados con este método son normalmente más complejos de explicar en comparación con los generados con el análisis por vóxel semilla y, por consiguiente, su aplicabilidad presenta algunas restricciones y limitaciones. La metodología de esta técnica ha sido analizada por diferentes autores y existen diferentes variaciones del método. La técnica ha servido para poder explicar de una mejor manera la estructura cerebral a gran escala y se han detectado muchos circuitos gracias a esta técnica en diversos estudios independientes. En la actualidad, también se está utilizando esta técnica en el análisis de los estudios de poblaciones clínicas, problemas cognitivos, depresión, esquizofrenia, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, sólo por citar algunos de los trastornos más importantes.

Otras técnicas

En este apartado se presentarán otras técnicas utilizadas para estudiar la organización y la función de las redes cerebrales en estado de reposo. Más concretamente, se abordarán las técnicas de *clustering*, clasificación de patrones y teoría de grafos.

Agrupación *(clustering)*

Aunque los modelos independientes de hipótesis (p. ej., el análisis de componentes independientes) son algo menos subjetivos que los modelos basados en hipótesis (como vóxel semilla), en las que el observador decide el área que se ha de explorar. Un enfoque que pretende superar estas limitaciones es la aplicación de técnicas de agrupación *(clustering)* a los datos de RMf-reposo. Las técnicas de agrupación son básicamente un conjunto de técnicas matemáticas que buscan patrones en los datos. El objetivo de la técnica consiste en subdividir los datos en un subconjunto de agrupaciones *(clusters)* por medio de un algoritmo matemático, de manera que las observaciones asignadas al mismo grupo son más similares entre sí que las observaciones asignadas a los demás grupos.

En el contexto del estudio del análisis de la conectividad funcional en RMf reposo, los algoritmos de agrupación se han utilizado para realizar una parcelación cerebral en grupos de vóxeles o regiones que se encuentran funcionalmente conectados a otras regiones. Cabe resaltar que las técnicas de agrupación aplicadas a datos de RMf-reposo están teniendo una buena aceptación, tanto en la detección de redes de conectividad funcional como en la parcelación arquitectónica (anatómica) del cerebro. Aun así, hay que tener en cuenta algunas limitaciones relativas a la técnica. La más importante es que la mayoría de las técnicas de agrupación necesitan como requisito que un usuario experto defina inicialmente el número de grupos (K) en el que se van a particionar los datos. Puesto que este valor de agrupamiento (K) es desconocido, se suelen calcular soluciones múltiples, utilizando algún sistema métrico que prediga la «bondad» para determinar la solución óptima del número de grupos para ese conjunto de datos.

No existe una medida única o una solución óptima, por lo que se emplean diferentes métodos. En última instancia, es poco probable que la agrupación sea totalmente independiente de la decisión de partición inicial (K) decidida subjetivamente por el usuario, ya que éste tiene que evaluar la idoneidad de los resultados de la agrupación en comparación con las redes de conectividad funcional, tanto hipotéticas como conocidas. Se puede concluir, por lo tanto, que esta técnica depende también de la subjetividad del observador cuando califica la bondad de un agrupamiento, al igual que el análisis de componentes independientes. Un ejemplo de esta técnica se puede observar en la figura 5-8.

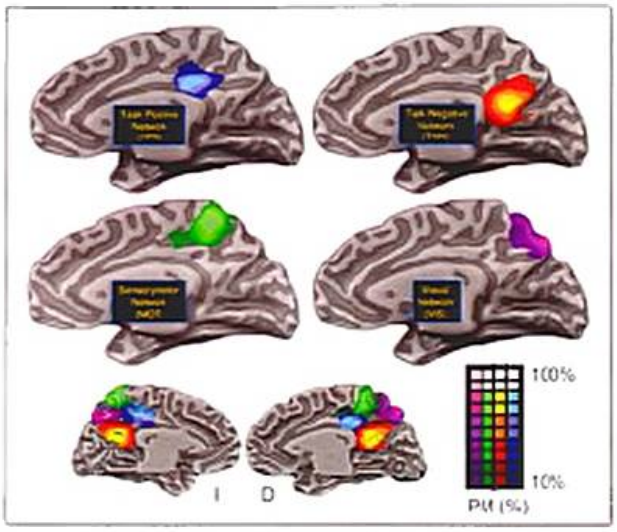


Figura 5-8. Representación de la técnica de agrupamiento *(clustering)*. En este caso se observa la corteza posteromedial parcelada. En las dos imágenes inferiores se observan las diferentes agrupaciones *(clusters)* del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo. En las cuatro figuras superiores se reflejan las conexiones de cada una de las agrupaciones de la corteza posteromedial. La agrupación inferior-posterior (rojo-amarillo) está conectando con el circuito *task-negative network* (TNN), también conocido como circuito de activación por defecto. La agrupación inferior-anterior (azul) está conectando con el circuito task-positive network (TPN), también conocido como circuito frontotemporal. La agrupación superior-posterior (morado) está conectando con el circuito visual (visual network, VIS). Finalmente, la agrupación superior-anterior (verde) está conectando con el circuito sensoriomotor (*sensorymotor network*, MOT). D: derecho; I: izquierdo.

Clasificación de patrones

El análisis multifactorial de patrones (*multivariate pattern analysis* o *multi-voxel pattern analysis*, MVPA) ha adquirido un papel importante en el análisis de datos de RMf. Al igual que otros métodos multifactoriales (p. ej., el análisis grupal de componentes independientes), el MVPA tiene en cuenta patrones de varios vóxeles. La información que se encuentra contenida en estos patrones se puede descifrar a través de la aplicación de algoritmos de clasificación de patrones, a diferencia de los métodos monofactoriales que tratan cada vóxel del cerebro de forma independiente. El MVPA se ha aplicado a varios campos de estudio, entre ellos: percepción visual, trastornos mentales, codificación neural y en el campo de la investigación de la percepción y la memoria.

Los algoritmos de clasificación de patrones asignan objetos a clases con características específicas. En el caso del análisis de RMf-reposo, estas características son los patrones de coactivación cerebral o conectividad funcional intrínseca, cuyas diferentes clases son estados cognitivos cerebrales diferentes.

La aplicación de la técnica consta de los siguientes pasos básicos:

1. Elección de las características que son descriptivas de los objetos, de forma que los representen; por ejemplo, en el contexto de la RMf-reposo, la clasificación por intervalos concretos de frecuencia (0,01-0,1 Hz: característica A; 0,5-1 Hz: característica B, etc.) o por la amplitud media de la señal.
2. Selección de un subconjunto de estas características, que se utilizará para la clasificación.
3. Selección del algoritmo de clasificación de patrones.
4. División del conjunto de datos en dos partes: una como «conjunto de entrenamiento», para que el clasificador «aprenda», y la otra como «conjunto de pruebas», para validar los resultados obtenidos.
5. Utilización del conjunto de entrenamiento para entrenar al clasificador con las características y las clases de objetos

predefinidos. De esta forma, el clasificador «aprende» las características de la clase que está estudiando.

6. Realización de pruebas del algoritmo de clasificación en cuanto a su capacidad de generalización con el conjunto de pruebas y medición del porcentaje de aciertos para medir la bondad del clasificador.

La técnica de MVPA se ha aplicado con éxito al campo de la RMf-reposo. Además de utilizarse para establecer un mecanismo de predicción del estado de las enfermedades, la técnica también tiene un gran potencial para su aplicación en la detección de redes de conectividad funcional, pudiendo diferenciar distintos estados cognitivos del cerebro. En la actualidad no se dispone de un gran número de estudios con RMf-reposo que apliquen esta técnica, por lo que aún hay una falta de estudios comparativos que permitan evaluar sus fortalezas y debilidades.

Teoría de grafos

En 1998 Watts y Strogatz introdujeron el concepto de red de mundo pequeño. Hay ciertas razones, tanto empíricas como teóricas, para entender el cerebro como una red de mundo pequeño, ya que el cerebro soporta procesamiento tanto distribuido como modular (vinculado a los conceptos de segregación funcional e integración funcional). Si se consideran los procesos cognitivos bajo el concepto arquitectónico de una red, ésta es más eficiente cuando intercambia información en varias escalas: una alta agrupación permite un procesamiento modular, mientras que las distancias no tan cercanas permiten un procesamiento distribuido. Así pues, las redes de mundo pequeño maximizan la eficiencia del procesamiento paralelo y minimizan el coste de comunicación entre módulos de nodos, además de ser tolerantes a fallos. Todas estas propiedades resultan ser muy interesantes para dar soporte a las funciones del sistema nervioso central.

> La teoría de grafos es el campo de las matemáticas que se utiliza para caracterizar varios aspectos de la estructura de las redes. Dentro del enfoque del estudio de la conectividad funcional, aplicar teoría de grafos implica designar las distintas regiones de interés o vóxeles como nodos de un grafo; las conexiones entre estos nodos constituyen los arcos del grafo. Este planteamiento hace posible explorar las redes de conectividad funcional cerebral mediante herramientas que caracterizan las propiedades típicas de las redes.

En cuanto al uso con los datos de RMf-reposo, la técnica consiste en tomar un conjunto de regiones de interés y asociarlas a nodos de un grafo. Los arcos que unen los distintos nodos del grafo representarán la conectividad funcional (Fig. 5-9), asignándose arcos entre nodos si el coeficiente de correlación supera un determinado umbral. Una propiedad que se ha de estudiar es el camino, definido como una secuencia de nodos que se encuentran conectados. Se puede definir entonces la longitud de camino entre dos nodos como el número de arcos que se atraviesa al pasar de un nodo *i* a un nodo *j*. A su vez, la distancia entre dos nodos de un grafo es la longitud mínima entre todos los posibles caminos que conectan estos nodos.

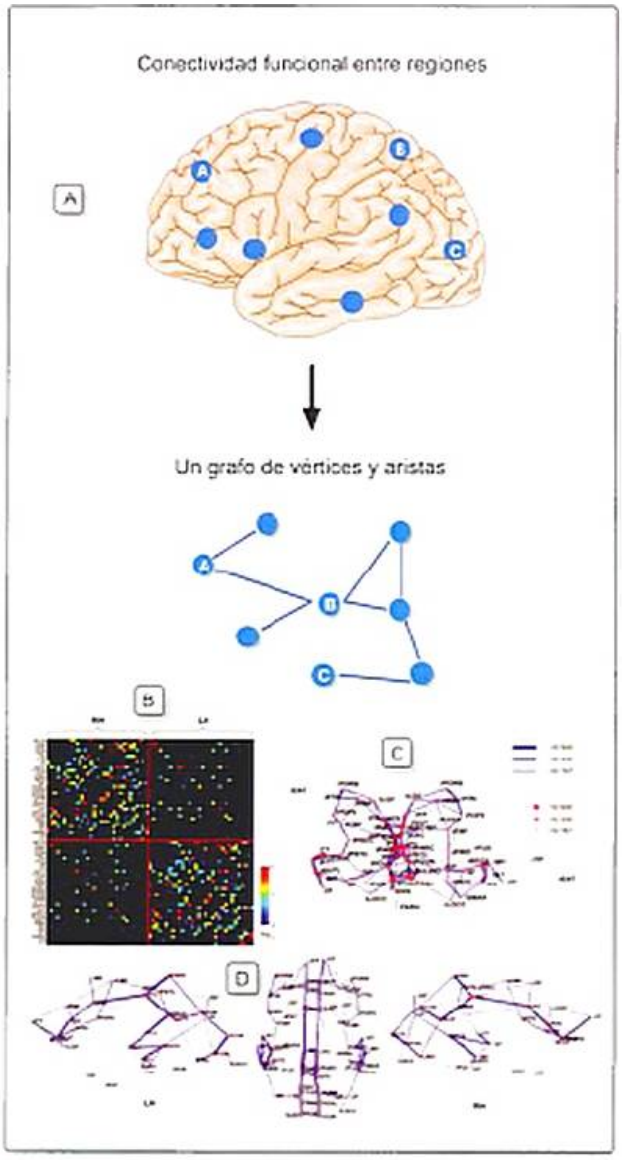


Figura 5-9. **A)** Figura esquemática que muestra la transformación de regiones de interés a su correspondiente representación en grafo. La distancia entre los vértices A y C es de 4, marcada con línea oscura. El grado de cada vértice (medido por el número de aristas que conectan al vértice) es el siguiente: el de B es 4; el de A es 2, y el de C es 1. El vértice A es vecino del vértice B, pero C no es vecino de B, ya que no se encuentra directamente conectado a B por una arista. Modificado de Margulies et al., 2010. **B-D)** Matriz de conexión regional promediada, diseño de red y «columna vertebral» de conectividad. **B)** Matriz de densidad de fibra interregional entre pares de subregiones anatómicas, obtenidas promediando la densidad de fibras para todos los pares de regiones de interés dentro de las regiones anatómicas, y promediando a través de los cinco participantes. Los pesos en las conexiones son simétricos y se representan en escala logarítmica. **C)** Diseño de la red. **D)** Vista dorsal y medial de la «columna vertebral» de conectividad mostrada en posición anatómica.

Por otra parte, se puede definir el grado de un nodo como el número de arcos que lo conectan. Para más información sobre la implementación de esta técnica, véase Material web. Enlaces de interés. Herramientas que implementan análisis de

componentes independientes. Herramientas para el estudio de conectividad basado en grafos, basada en *software* MATLAB.

APLICACIONES DEL ESTUDIO DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN REPOSO EN NEUROCIENCIA COGNITIVA

Estudiar la conectividad funcional cerebral por medio de la RMf-reposo tiene importantes implicaciones dentro del campo de la neurociencia cognitiva, y a medida que los estudios están avanzando se abren más posibilidades para expandir el potencial clínico futuro de esta técnica. En este apartado se explica hasta dónde se ha llegado con estos estudios y sus ventajas.

Como ya se ha señalado, el cerebro humano está compuesto por regiones que, aunque tienen su propia función, constantemente están compartiendo la información distribuida. A estas agrupaciones de regiones se las conoce como circuitos funcionales en estado de reposo y, aunque están formados por regiones anatómicamente distantes, desde el punto de vista funcional se encuentran conectadas.

Circuitos funcionales identificados en estado de reposo

Esta comunicación constante entre regiones desempeña un papel muy importante en los procesos cognitivos y en la integración de la información. Para detectar estos circuitos, es necesario medir la conectividad funcional intrínseca cerebral y así poder entender la organización básica del cerebro. A pesar de que se han detectado y reproducido varios circuitos funcionales, se presentan a continuación los más reconocidos en la actualidad. Estos circuitos han sido confirmados por diferentes grupos de investigación. Entre todo el conjunto de estos circuitos, destacan los siguientes siete, nombrados de manera heurística, o sea, provisional: circuito de activación por defecto, circuito somatomotor, visual, límbico, y circuitos de asociación como el frontoparietal, el ventral y el dorsal atencional (Fig. 5-11).

Circuito de activación por defecto

El término «reposo» ha causado confusión, ya que, sin duda, aunque una persona se encuentre en este estado, real-

Recuadro 5-2. Ventajas de la RMf-reposo frente a RMf-tarea

Las técnicas de RMf sirven para observar el funcionamiento cerebral de un individuo. Tanto la RMf-tarea como la RMf-reposo han sido de gran importancia en neurociencia cognitiva, puesto que permiten relacionar los correlatos neuronales con comportamientos o patrones de conducta específicos. Sin embargo, hoy se sabe que aunque la RMf-tarea es muy útil, la RMf-reposo tiene varias ventajas sobre la primera técnica, que se describen a continuación.

- **Delineación de varios circuitos cerebrales en una misma imagen.** La RMf-reposo permite por medio de diversas técnicas extraer y analizar conexiones entre diferentes regiones, lo que permite delinear circuitos cerebrales en vivo. En cambio, la RMf-tarea mide la activación de las regiones que responden a una tarea o estímulo específico, por lo que permite sólo observar conexiones entre ciertas áreas, y sólo las conexiones determinadas por la función cognitiva que se esté midiendo.
- **Posibilidad de utilización en cualquier tipo de población clínica, incluyendo aquella con daño cerebral grave.** La adquisición de RMf-reposo se realiza en tan sólo unos minutos en los que el paciente debe permanecer en estado de reposo, con ojos abiertos, dormido o incluso bajo los efectos de anestesia. Esta facilidad que aporta la técnica permite que sea aplicable a cualquier tipo de trastornos tanto psiquiátricos como neurológicos, ya que -contrariamente a la RMf-tarea- el paciente no debe realizar ningún tipo de tarea. En otras palabras, la RMf-reposo hace factible el estudio de la función cerebral en pacientes que antes eran excluidos por no poder realizar las tareas cognitivas presentadas durante RMf-tarea, por ejemplo, pacientes con demencias graves, psicosis, tumores, y parálisis entre otros trastornos.
- **Estrategia para fines prequirúrgicos y posquirúrgicos.** La RMf-reposo puede ser utilizada como herramienta para guiar la cirugía, pues permite delinear los circuitos de interés. Se pueden hacer estudios prequirúrgicos para planear el camino por el cual el cirujano debe intervenir, y estudios posquirúrgicos para corroborar las consecuencias positivas o negativas de la cirugía y como éstas se ven reflejadas en la funcionalidad de los circuitos cerebrales. Aunque la RMf-tarea también sirve en este tipo de casos, la RMf-reposo es aplicable en todo tipo de pacientes, incluyendo a los que tienen un deterioro grave causado, por ejemplo, por un tumor. La RMf-tarea sólo se puede aplicar en casos en los que el paciente no haya sufrido un deterioro tal que no le permita resolver una tarea cognitiva.
- **Correlatos de desconexión neuronal en trastornos clínicos.** Mediante la RMf-reposo es posible medir el índice de conectividad funcional cerebrales de poblaciones clínicas y compararlo tanto con otro grupo clínico como con individuos de control. Muchas de las enfermedades mentales se conocen en la actualidad como síndromes de desconexión neuronal y la RMf-reposo permite medir está conectividad de una manera más amplia y completa que la conectividad que se podía medir entre algunas regiones por medio de la RMf-tarea.
- **Índices durante el desarrollo.** Debido a que la RMf-reposo hace posible obtener índices de conectividad funcional por cada persona y por cada circuito y subcircuito, es posible trazar curvas en todas las etapas y/o a lo largo del desarrollo, permitiendo ver las diferencias que van surgiendo en la conectividad cerebral a lo largo de la vida. Esto no se puede obtener de la misma manera con RMf-tarea, ya que es imposible con esta última obtener índices de conectividad de varios circuitos a la vez y, además, la aplicación de la tarea suele ser muy variable. La obtención de índices individuales y a través del tiempo puede servir para estudiar los cambios cerebrales durante el desarrollo y, por otro lado, reunir estos datos a gran escala y a nivel global para construir curvas de normalidad de la actividad y la arquitectura funcional cerebral (Fig. 5-10) (v. Material web. Contenido complementario. Representación dinámica de la conectividad funcional del circuito de activación por defecto durante el desarrollo).

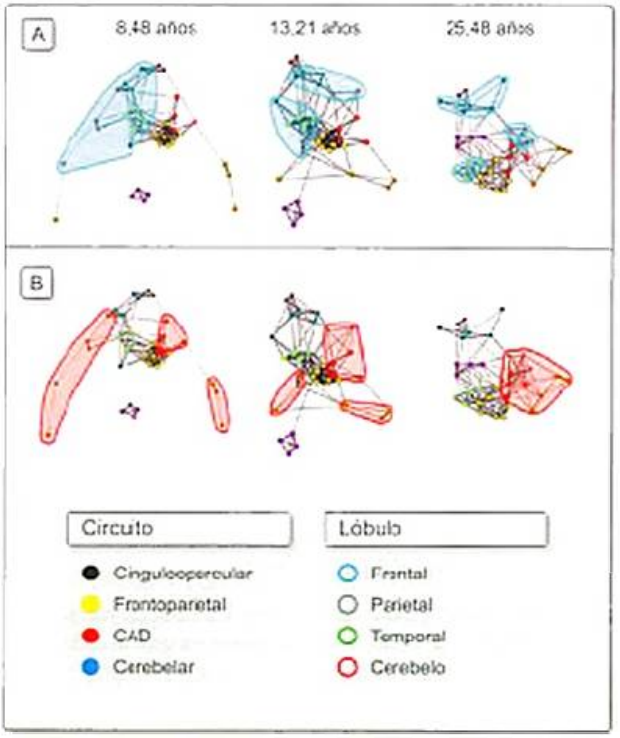


Figura 5-10. Se representa la maduración de la arquitectura cerebral desde una organización local hasta una organización distribuida. Específicamente, se muestran el desarrollo dinámico y la interacción de las correlaciones positivas entre dos circuitos: el circuito de activación por defecto (CAD) y el circuito cerebeloso. A y B representan información capturada de manera instantánea en diferentes etapas de la vida; promedios de edad: 8,48; 13,21 y 25,48 años. Negro: circuito cinguloopercular; amarillo: circuito frontoparietal; rojo: CAD; azul: circuito cerebeloso; azul claro: corteza frontal; gris: corteza parietal; verde: corteza temporal; rosa: cerebelo; rosa claro: tálamo. **A)** En niños las regiones están principalmente organizadas por su localización anatómica, pero a través de los años es las regiones que están agrupadas se van segregando. La agrupación *(cluster)* de las regiones frontales (en azul claro) demuestra esto claramente. **B)** Algunos de los circuitos que están presentes en los adultos están desconectados en los niños. Con el desarrollo los circuitos funcionales van integrándose. Las regiones separadas del CAD en la niñez (en rojo), que se van convirtiendo en regiones fuertemente correlacionadas entre sí, ilustran esta integración.

mente su cerebro continúa en actividad; por ejemplo, puede estar imaginando, pensando, recordando y –por supuesto– esto también se plasma en cambios de la actividad neuronal. Hoy en día, se tiene conocimiento de la existencia de un circuito encargado precisamente de dichos procesos en estado de reposo, que tiene la peculiaridad de desactivarse durante la ejecución de tareas. El CAD fue uno de los primeros sistemas identificados en los estudios de RMf-reposo y el más reproducido en diversos laboratorios.

Además, en los últimos años se observó que este circuito está subdividido en dos: el subsistema dorsomedial prefrontal y el subsistema temporal medial (Fig. 5-12). El primero se activa cuando las personas están llevando a cabo procesos cognitivos que están relacionados con la percepción de uno mismo en el presente, en cambio, el segundo está más relacionado con las proyecciones de sí mismo hacia el futuro.

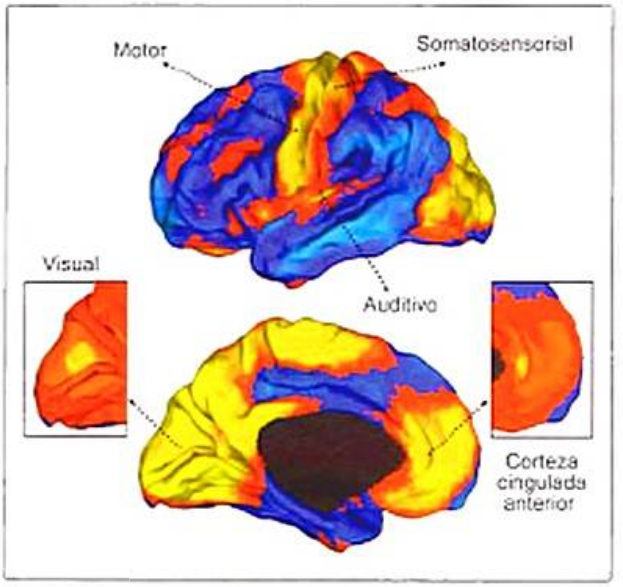


Figura 5-11. Se ilustran algunos de los circuitos funcionales cerebrales más comunes: somatosensorial, motor, visual, auditivo y la corteza cingulada anterior (región fundamental del circuito de activación por defecto [CAD]).

En 2001, Marcus Raichle fue el primer neurocientífico en utilizar el término *default mode* o «por defecto» para describir las funciones en estado de reposo. Desde entonces, este concepto se convirtió rápidamente en un tema de interés para la neurociencia cognitiva. Debido a que el CAD fue la primera red intrínseca en describirse, es el circuito más estudiado en profundidad y, además, se ha relacionado con ciertos trastornos clínicos. Sin embargo, es importante destacar que no es el único sistema funcional que exhibe fluctuaciones espontáneas coherentes en estado de reposo. Hoy en día se ha observado que muchos de los sistemas corticales documentados anteriormente por estudios anatómicos o de RMf-tarea están activos en estado de reposo.

Otros circuitos

Además del CAD, se han detectado conjuntos de áreas cerebrales que están conectadas funcionalmente formando

> El CAD es un sistema cerebral que está definido por regiones interconectadas, normalmente activadas mientras una persona realiza tareas internas como el soñar despierto, imaginarse el futuro, recordar y formar perspectivas de lo externo. También se ha observado que este circuito se encuentra más activado cuando una persona pierde por momentos la atención focalizada o dirigida; podría decirse que se activa cuando existe una relajación de las funciones mentales. Se ha observado también la existencia de este circuito durante diferentes estados de conciencia y no sólo en seres humanos, sino también en primates. Las regiones que conforman esta red son: corteza frontal ventromedial y dorsomedial, cíngulo anterior (incluyendo partes subgenuales, pregenuales y supragenuales), cíngulo posterior, *precuneus*, corteza parietal lateral e hipocampo.

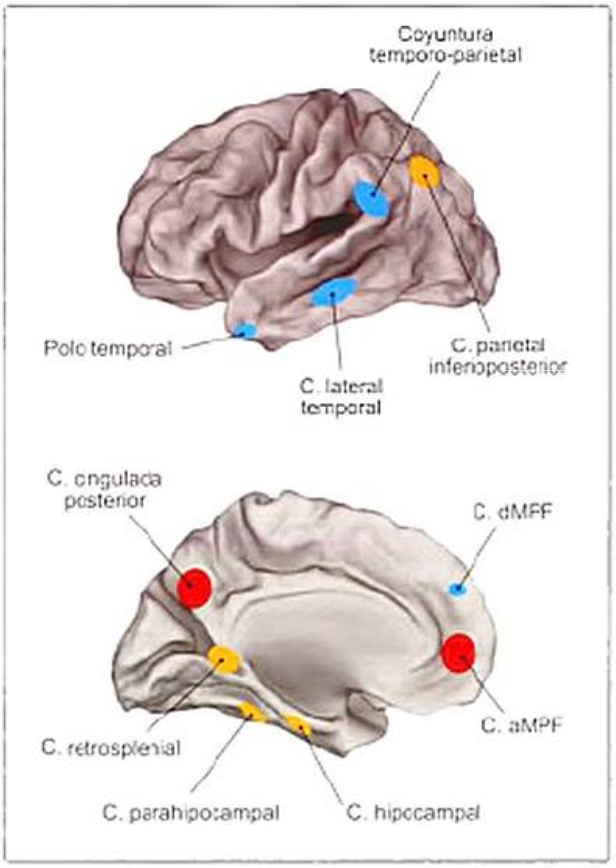


Figura 5-12. Subdivisión del circuito de activación por defecto (CAD). En color rojo se muestran los dos nodos centrales del CAD que están conectadas con los demás nodos del circuito, en amarillo, los nodos que conforman el subcircuito medial temporal encargado principalmente de proyecciones de uno mismo en el futuro, y en azul, los nodos que integran el subcircuito dorsomedial prefrontal relacionado con las percepciones de sí mismo en el presente.

circuitos. Estos circuitos funcionales están estrechamente relacionados con los circuitos anatómicos que ya han sido bien documentados. Sin embargo, la conexión entre sistemas funcionales está influida por los procesos o tareas que la persona ha llevado a cabo a través de su vida. Por ejemplo, se sabe que el área motora derecha está conectada anatómicamente con el área motora izquierda. En cambio, en términos de funcionalidad, se observa que la mayor conexión entre estas dos regiones dependerá de la experiencia vivida y de lo mucho que se haya utilizado este circuito en procesos motores.

El circuito motor (Fig. 5-11) está encargado principalmente del control del movimiento corporal y de la activación de los músculos, y está compuesto por las siguientes áreas: áreas premotoras de la corteza, ganglios basales y cerebelo. Mediante la RMf-reposo se ha podido ver cómo este sistema está funcionalmente conectado, mostrando correlaciones de las fluctuaciones de baja frecuencia entre diferentes regiones como la corteza primaria motora, la corteza sensorial primaria y secundaria, la corteza ventromedial sensorial, la corteza premotora, el tálamo y el cerebelo. Esto reafirma que estas áreas se activan en conjunto durante procesos de ejecución motora y que, curiosamente, permanecen comunicadas cuando se analizan en estado de reposo y no sólo en períodos de actividad.

De igual forma, se han observado otros circuitos encargados de funciones básicas, como los sistemas visual, auditivo (Fig. 5-11) y de lenguaje.

También existen circuitos de orden superior que se utilizan para llevar a cabo funciones ejecutivas más elaboradas, por ejemplo, procesos asociados a la atención. Corbetta y Shulman, en 2002, destacaron la existencia de un sistema dual atencional en estado de reposo, compuesto por dos diferentes subsistemas: el dorsal atencional y el ventral atencional. Estos circuitos son los encargados de mediar principalmente la atención visual. Con respecto al sistema dorsal, se ha comprobado que desempeña un papel importante en la selección de información sensorial y la respuesta a estímulos. Las principales áreas que lo conforman son el surco intraparietal y la unión de los surcos precentral y superior frontal (también denominado campo visual frontal). El sistema ventral, constituido por la unión temporoparietal y la corteza ventral frontal, se encarga de detectar los estímulos relevantes. Estos dos subsistemas o circuitos han sido encontrados y en diferentes grupos de personas en estado de reposo.

Aunque en este apartado se están describiendo algunos circuitos, en la última década se ha demostrado la existencia de más sistemas o componentes. De hecho, en algunas publicaciones se han encontrado hasta un total de 42 subcircuitos. Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, las técnicas de análisis están en constante avance y se espera que en un futuro próximo se indague en profundidad en cuanto al número de estos circuitos y sus funciones, de modo que el descubrimiento de las vías funcionales y sus diferentes papeles en los procesos mentales permita entender lo que ocurre a nivel basal en el cerebro humano.

Circuitos en anticorrelación

Algunos de los circuitos que se han comentado se observan no sólo en estado de reposo, sino que también se activan en el transcurso de aquellas tareas que requieren de su funcionamiento (p. ej., en estado de reposo el sistema motor permanece sincronizado, aunque –por supuesto– también se capta la activación en este sistema cuando el individuo está realizando una actividad motora).

> Estas relaciones competitivas y a la vez sincronizadas entre dos circuitos se denominan anticorrelaciones o desactivaciones (o en oposición de período). Un ejemplo claro es lo que ocurre entre el CAD y el circuito ejecutivo, encargado de procesos de ejecución y atencionales. El CAD, como ya se ha mencionado, tiende a estar más activado durante el estado de reposo, mientras que el circuito ejecutivo se activa más durante la ejecución de una tarea atencional; por lo tanto, estos circuitos muestran patrones de activación opuestos, de modo que mientras el primero está activado el segundo está desactivado, y viceversa.

Un hecho curioso observado en diferentes laboratorios es que, cuando un circuito se activa, su señal es captada al analizar la señal de otros circuitos, que –pese a no ser utilizados en ese momento– se muestran desactivados (es importante destacar que desactivación no implica desconexión).

Aunque todavía no queda claro por qué ciertas redes muestran tales anticorrelaciones, se piensa que puede estar relacionado con la necesidad de optimizar la eficiencia de recursos cerebrales escasos para realizar procesamientos de alta complejidad (Fig. 5-13).

Trastornos neuropsiquiátricos y su relación con la resonancia magnética funcional en reposo

El estudio el cerebro como un circuito o conjunto de circuitos abre una puerta para relacionar esta información con los comportamientos humanos y determinar cómo estas relaciones se alteran ante la presencia de trastornos clínicos. Como ya se ha mencionado, existen muchas ventajas con la aplicación de la RMf-reposo sobre la RMf-tarea; sin duda, la principal es que puede ser aplicada con mucha facilidad en la práctica clínica y a personas que padecen alguna enfermedad mental.

En la reciente década, los investigadores han cambiado el foco de atención en la identificación de anormalidades cerebrales en grupos de poblaciones clínicas, centrándose en la actualidad en la identificación de conexiones y desconexiones entre distintas regiones cerebrales, lo cual es posible haciendo uso de la RMf-reposo. Esta última, a diferencia de la RMf-tarea, ha permitido extender su uso a pacientes que hasta el momento eran difíciles de estudiar por el grado de afectación cognitiva, debido a la ausencia de tarea durante su aplicación.

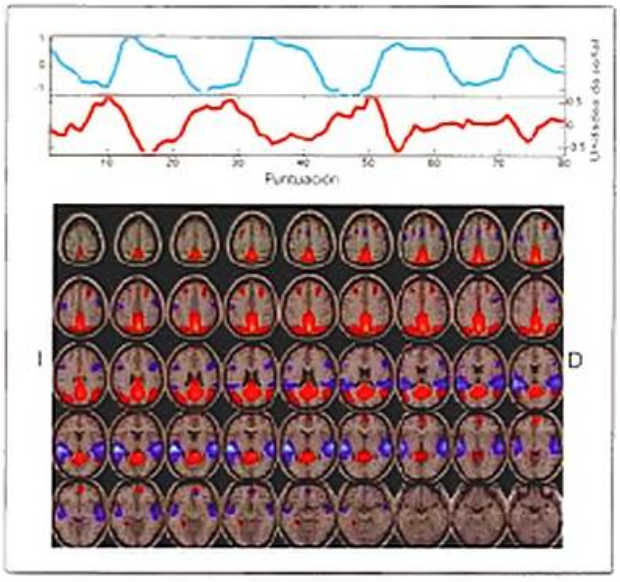


Figura 5-13. Se muestran dos circuitos que se encuentran anticorrelacionados, más concretamente, el circuito *task-positive* (color azul) y el circuito de activación por defecto (CAD) (color roja). D: derecho; I: izquierdo. Resultado perteneciente a un estudio de resonancia magnética funcional con paradigma de estimulación auditiva (diseñado por San Juan et al., 2006), presentado en bloques alternados de tarea y reposo.

Supóngase que se desea estudiar el cerebro de un paciente con trastorno cognitivo grave durante un proceso atencional. Si se utiliza la RMf-tarea, se tendrá que aplicar una tarea o paradigma atencional y hacer que el individuo se mantenga en la máquina durante al menos 15 minutos realizando dicha actividad. En este caso, podría enumerarse una infinidad de problemas posibles, por ejemplo, que el paciente no logre completar la tarea atencional debido a sus incapacidades o que se sienta incomodado por el tiempo de captura de la señal, durante el cual deberá estar dentro de la máquina.

Este tipo de problemas se evita utilizando la RMf-reposo, ya que la persona no tiene que estar realizando ningún tipo de actividad y, además, permanece menos tiempo dentro del escáner. Estas ventajas han permitido a los investigadores establecer como objetivo la búsqueda de un biomarcador de conectividad funcional, midiendo el índice de esta conectividad por cada individuo y, posteriormente, comparando estos índices entre grupos (p. ej., pacientes con demencias frente a pacientes «sanos», o pacientes con demencia temporal frente a pacientes con demencia vascular).

Algunas de las poblaciones que se han estudiado con esta técnica son grupos de niños, pacientes con deterioro cognitivo, demencias, depresión mayor y esquizofrenia. Aunque hasta el día de hoy es un reto decir con certeza que la RMf-reposo servirá como herramienta clínica, al menos sí puede tenerse una perspectiva global de las futuras aplicaciones y aportaciones en la clínica (Recuadro 5-1).

Demencias

La demencia es un trastorno mental caracterizado por la pérdida de múltiples funciones cognoscitivas y emocionales que interfieren en el buen funcionamiento diario y en la calidad de vida de la población adulta mayor. Existen diferentes tipos de demencias y cada una está relacionada con deterioros cognoscitivos específicos. Por todo lo anterior, muchos investigadores de diferentes ramas han dedicado su tiempo a tratar de entender su prevalencia, los factores de riesgo y sus causas, para de esta forma mejorar los diagnósticos y contribuir eficazmente a los tratamientos. En la actualidad, la RMf-reposo sirve como herramienta valiosa para identificar disfunciones o desconexiones de diversos circuitos neuronales, relacionados a su vez con la neurodegeneración de funciones cognoscitivas específicas entre las distintas clases de demencias. Un ejemplo de esto es el estudio realizado en 2009 por Seeley et al., quienes analizaron cinco grupos con diferentes enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia semántica, afasia progresiva no afluente y síndrome corticobasal). Mediante el análisis de RMf-reposo comprobaron la hipótesis de que cada subgrupo, con su respectiva disfunción cognitiva, estaba relacionado con disfunciones de distintos circuitos neuronales. Los circuitos más afectados fueron los que se muestran en la figura 5-14.

Entre todos los tipos de demencia, la enfermedad de Alzheimer se conoce como el síndrome más paradigmático de desconexión, ya que incluso en estudios neuroanatómicos se ha demostrado una interrupción de las asas aferentes y eferentes entre el hipocampo y otras áreas cerebrales. Debido a que el área más relacionada con esta enfermedad es el hipo-

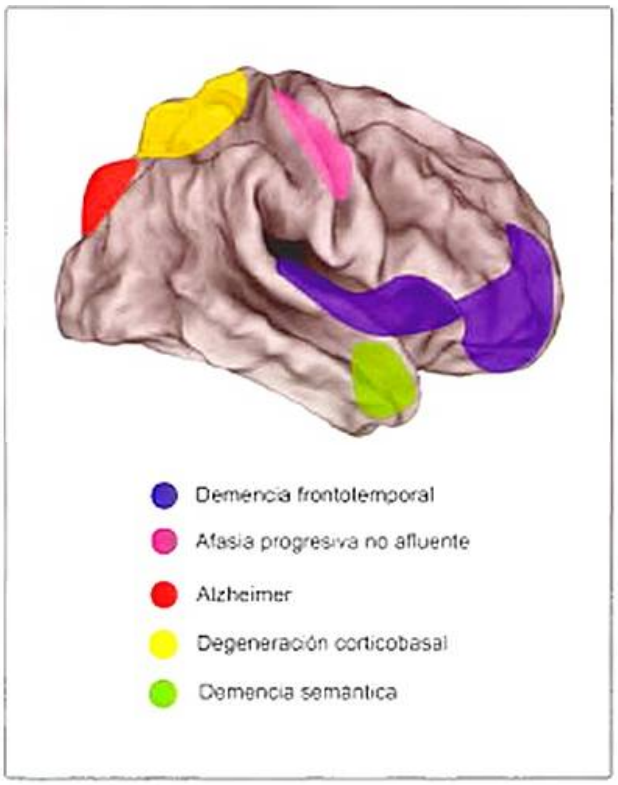


Figura 5-14. Representación del análisis de resonancia magnética funcional en estado de reposo en cinco diferentes grupos de enfermedades neurodegenerativas. Los diferentes colores denotan las anormalidades en las regiones o circuitos funcionales que identifican a cada grupo de enfermedades.

campo, los estudios de RMf-reposo se han centrado en analizar fundamentalmente el CAD, circuito en el que el hipocampo tiene un papel fundamental, encontrándose una menor conectividad entre regiones pertenecientes a este circuito, principalmente la corteza cingulada posterior y el hipocampo. Estos hallazgos permiten el uso de los índices de conectividad funcional espontánea del hipocampo como marcador preclínico de la enfermedad.

Depresión

En el caso de la depresión, estudios previos de neuroimagen estructural han mostrado tres regiones especialmente implicadas: el tálamo medial, la amígdala y el pálido estriado. Es por ello que se han seleccionado estas regiones para el estudio de la conectividad funcional mediante RMf-tarea inducida en depresión, y se ha comprobado una desconexión entre dichas áreas y la corteza cingulada dorsal anterior. Estos resultados refuerzan el modelo de desregulación límbicocortical como principal paradigma de la depresión.

En 2010, Greicius et al., interesados en el estudio del comportamiento del CAD en pacientes con depresión, hallaron una conectividad anormal en áreas como el cingulado subgenual y el tálamo.

Como puede apreciarse, la conectividad funcional en estado de reposo puede servir como guía terapéutica para pacientes con depresión refractaria y, además, abre nuevas expectativas al tratar ésta como un marcador de la evolución de la enfermedad, ya que la región subgenual está relacionada con la duración del episodio depresivo; es decir, cuanto más tiempo dura la depresión, mayor es la conectividad subgenual con el circuito de activación por defecto. Otro de los circuitos implicados en este trastorno es el circuito afectivo, en particular regiones como la ínsula y la amígdala.

Esquizofrenia

Aunque se dice con frecuencia que la esquizofrenia es un síndrome de desconexión, los estudios de RMf-reposo hasta el momento no han arrojado evidencias consistentes al respecto para apoyar esta hipótesis. La mayoría de los trabajos se han centrado en analizar el CAD de pacientes con esquizofrenia, concretamente la corteza prefrontal dorsolateral derecha y la corteza cingulada posterior/*precuneus*, y lo han comparado con el CAD de individuos sin el trastorno. Los resultados no han sido congruentes a lo largo de los diferentes estudios, ya que mientras unos han encontrado conectividad incrementada, otros han encontrado lo contrario. Estos resultados dispares abren nuevas interpretaciones sobre la esquizofrenia, considerándola no sólo como un simple síndrome por desconexión, sino como algo más complejo. La incongruencia de los hallazgos podría explicarse por la complejidad de la propia enfermedad, tanto por la variedad sintomática como por la diferencia en los estadios de su evolución. Por otro lado, también es importante tener en cuenta que no es posible obtener resonancias funcionales de pacientes psicóticos que no estén siendo tratados con fármacos potentes. Aunque no se ha comprobado, diferencias en la selección de pacientes y en los tratamientos usados pueden causar la falta de congruencia en los resultados que se obtienen.

Otros trastornos

Además de los trastornos neuropsiquiátricos ya mencionados, se ha estudiado también la conectividad funcional en estado de reposo en otras enfermedades y procesos. La mayoría de los estudios se han centrado en la desconexión del CAD. Sin embargo, poco a poco se ha abierto la puerta al estudio de la organización funcional de todo el cerebro en diferentes trastornos, por ejemplo, en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (v. Material web. Contenido complementario. Neuroimagen funcional en trastorno por déficit de atención con hiperactividad), autismo, trastorno de ansiedad, Parkinson, esclerosis múltiple, síndrome de Tourette, epilepsia, etc. Por otro lado, también esta técnica ha servido para estudiar cambios en el neurodesarrollo infantil e, incluso, diferentes estados de conciencia (p. ej., pacientes en estado de coma).

Preparación prequirúrgica

Otra de las aplicaciones clínicas de la RMf-reposo se enmarca dentro del contexto de la neurocirugía, pues la técnica sirve como herramienta para planificar la estrategia que se ha de seguir durante una intervención quirúrgica. La relevancia de RMf-reposo dentro de este campo es muy reciente y ha

sido aún poco utilizada; sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha se aprecia su potencial aplicación en un futuro próximo como herramienta preneuroquirúrgica y posneuroquirúrgica.

La neuroimagen en RMf-tarea es utilizada por muchos neurocirujanos para delinear la localización de la región dañada y no abordar quirúrgicamente regiones cercanas a la lesión pero funcionalmente importantes. Supóngase que se ha encontrado un tumor cerca del área motora en el hemisferio izquierdo; por lo general, se aplica una RMf-tarea al paciente antes de realizar el abordaje quirúrgico, mientras realiza una tarea motora simple *(tapping)*. El resultado de las imágenes paramétricas típicas de la RMf-tarea da una idea al cirujano de los daños de este circuito motor cerebral y ayuda a plantear la estrategia de intervención. Este ejemplo específico suele ser de resolución simple, ya que se trata de una tarea sencilla; sin embargo, existen casos de pacientes con anomalías neurológicas graves que en el momento de requerir intervención quirúrgica no pueden ni siquiera realizar ese tipo de tareas simples, por la gravedad del daño. Es en estos casos cuando la RMf-reposo parece ser una herramienta prometedora, debido a que incluso cuando el paciente está bajo efectos de anestesia se le puede realizar esta técnica para indagar la conectividad funcional en circuitos que sean de interés para el médico y, así, poder planificar la cirugía. Por otro lado, también se pueden llevar a cabo adquisiciones RMf-posquirúrgicas para entender mejor los efectos en el paciente después de la intervención.

Recientemente, Liu et al. analizaron a 6 pacientes con tumores y focos epilépticos cercanos a la corteza motora y candidatos a intervención neuroquirúrgica. Se les realizó tanto una RMf-tarea mediante un paradigma motor como una RMf-reposo. Los resultados que obtuvieron con ambos métodos fueron de gran similitud en un mismo paciente y pudieron observar cómo la RMf-reposo también es capaz de captar los circuitos motores sin hacer uso de ninguna tarea (p. ej., de la mano o de la lengua).

Para concluir este apartado, debe comentarse que en neurocirugía la técnica de la RMf-reposo está empezando a ser explorada, con resultados prometedores; sin embargo, es necesario investigar muestras más numerosas de pacientes y con diferentes trastornos, para que pueda ser considerada una herramienta fiable que facilite estrategias quirúrgicas más eficaces.

Perspectivas futuras para la aplicación clínica

Aunque, hasta la fecha, la comparación entre grupos ha sido la técnica más utilizada para llegar a conclusiones e inferencias sobre determinadas enfermedades, actualmente se ha abierto una nueva forma de relacionar las diferencias en conectividad funcional con variables clínicas de manera dimensional y no meramente con conjuntos de síntomas. Por ejemplo, si se relaciona la falta de conexión de un circuito determinado con el hecho de ser menos atento, este hallazgo implica a ese circuito en varias enfermedades (p. ej. TDAH, ciertos tipos de esquizofrenia, demencia, etc.). Esta perspectiva lleva a pensar que esta técnica tiene una gran relevancia en el área clínica.

De lo anterior se deduce que también podrán realizarse comparaciones o segregaciones dentro de los grupos. Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia, debido a su gran heterogeneidad, es difícil ser sensible al diagnóstico clínico, así que una de las opciones que se podrían dar es identificar o extraer patrones de conectividad funcional y analizarlos estadísticamente, por medio del estudio poblacional de cientos de pacientes con diferentes esquizofrenias, de manera tal que el análisis pueda aportar diferencias entre los grupos de pacientes, clasificándolos por similitud de patrones de conectividad funcional. De esta manera, sería posible acercarse más a la comprensión de los trastornos desde una perspectiva más neurobiológica y no solamente basada en el diagnóstico clínico.

A pesar de la promesa del uso de la RMf-reposo en el campo clínico, todavía hay muchos objetivos por alcanzar. Los numerosos estudios de conectividad funcional en estado de reposo carecen de congruencia, especialmente en el caso de enfermedades como la esquizofrenia, con respecto a la cual los resultados son aún muy contradictorios. Además, ha habido un excesivo enfoque en el circuito de activación por defecto, dejando de lado otras redes en estado de reposo y las relaciones entre redes. Este enfoque es muy apropiado en enfermedades como el Alzheimer, ya que se conocen las alteraciones anatomopatológicas en esta región, pero no resulta tan acertado en otras entidades nosológicas. Todavía queda muy lejos la posibilidad de asociar alteraciones únicas del CAD con cada trastorno. Las líneas actuales de investigación, con referencia a las aplicaciones clínicas, están en una fase muy inicial y muchos estudios de RMf-reposo difieren en la metodología y las condiciones llevadas a cabo, por lo que se hace necesario reproducir los estudios en poblaciones más extensas y homogeneizar la metodología, lo cual se analizará con más detalle a continuación.

ESTABLECIMIENTO DE REPOSITORIOS ABIERTOS DE DATOS A ESCALA GLOBAL

A pesar de que el número de estudios en el mundo ha aumentado considerablemente en muy poco tiempo, el campo está en sus comienzos y las técnicas de análisis se encuentran en desarrollo. Es por esto que es crucial la colaboración entre laboratorios o instituciones que se dediquen al análisis de la conectividad funcional en estado de reposo, para empezar a entender la arquitectura funcional del cerebro humano.

Por lo anterior, recientemente ha surgido la motivación para crear bases de datos en los que se compartan a gran escala datos de RMf-reposo entre diversos grupos a nivel mundial, dejando estas bases de datos abiertas para que sean analizadas por quien tenga el interés y conocimiento para hacerlo. De esta manera se ayudará a confirmar y comparar los resultados. Los proyectos colaborativos abren en la actualidad una nueva perspectiva que anticipa avances acelerados en la ciencia y mayor especificidad en las anormalidades cerebrales que están detrás de las enfermedades mentales.

Antecedentes

En 2009, fue cuando Timothy Gowers, un matemático procedente de la Universidad de Cambridge, propuso una nueva metodología para resolver un problema matemático complejo. En lugar de lanzar la búsqueda de la solución a través de

sus alumnos, presentó el postulado de la pregunta en su blog personal y pidió colaboración a todo aquel que estuviese interesado. A los 37 días, con la colaboración de todos los investigadores que quisieron participar, declaró que el problema se había resuelto, y todo gracias a la apertura al mundo de la colaboración científica.

Esto pudo ser el gran salto que necesitaba la ciencia para evolucionar: que todos los científicos utilicen el potencial de Internet, las redes sociales y la expansión de los resultados a través del concepto *colaboración*. Esta nueva forma de entender la ciencia, integrando equipos científicos de distintos laboratorios para abordar de forma colaborativa las grandes cuestiones científicas, está tomando cada vez más y más fuerza. El Proyecto Polymath fue todo un éxito y es el comienzo de lo que hoy se conoce como *open science* (v. Material web. Enlaces de interés. Sobre conectividad. Información de *open science*).

Principales ventajas

Las ventajas y los beneficios de este paradigma son múltiples. El más importante está relacionado con la necesidad de obtener tamaños de muestra suficientes para llegar a resultados más precisos. La disponibilidad de datos y algoritmos en abierto y libre también acelera el progreso, porque los errores son fáciles de encontrar y se comunican inmediatamente. Lo que es aún más importante, los nuevos métodos se difunden de manera casi inmediata y pueden ser aprendidos y comprobados por todos los que estén interesados en el tema. La disponibilidad de los datos disponibles facilita la participación de científicos de distintas disciplinas, los cuales llegan a trabajar en temas que no habían considerado antes. De esta manera, se involucran bioinformáticos, estadísticos, físicos, matemáticos e ingenieros de *software* y de biomedicina.

El estudio de un fenómeno tan importante como la conectividad funcional cerebral por medio de la RMf-reposo está revolucionando la neurociencia clínica y la neuropsiquiatría. A través de la neurociencia abierta se propone romper las barreras que separan a los científicos y, de forma ideal, poner en común las ideas de la comunidad científica y sus descubrimientos de forma más eficaz. La palabra clave es *cooperación*.

A medida que estas ideas se consolidan, más tarde o más temprano la ciencia en abierto tendrá un lugar preponderante dentro de la comunidad científica. Es probable que todavía falte tiempo para realizar esta transición hacia una nueva mentalidad, pero estamos seguros que esta nueva orientación permitirá conocer con mayor detalle la compleja dinámica del cerebro humano. La razón por la cual es importante unificar grandes volúmenes de bases de datos es poder afrontar la inmensa variabilidad en fenotipos, factores genéticos de riesgo e índices cerebrales de todo tipo. Para entender cómo los factores genéticos y ambientales se relacionan en los numerosos circuitos cerebrales y cómo de éstos se deducen determinadas manifestaciones de comportamiento y psicológicas, es necesario contar con bases de datos de decenas de miles de personas, bien definidas y con secuencias de resonancia adquiridas tanto anatómicas como funcionales. Los datos obtenidos por medio de la RMf-reposo tienen la ventaja de ser adquiridos a gran escala, lo que permite llegar a juntar el gran número de muestras que se necesitan para establecer inferencias poblacionales, como se describe a continuación.

Banco de imágenes de propósito general

El primer proyecto del que se tiene constancia de compartición de datos en RMf-reposo es el *1000 Functional Connectome Project*, 1000 FCP (v. Material web. Contenido complementario. Redes colaborativas de datos de conectividad funcional en estado de reposo). Estas iniciativas globales en espacios públicos, en las que se comparten datos y conocimientos dentro de Internet, van captando cada vez más adeptos. Este conjunto de datos (*data-set*) mundial está compuesto por 35 centros de investigación de salud muy reconocidos a nivel internacional, y cabe destacar su fácil acceso y contribución. Además, se ha comenzado a definir algunos biomarcadores específicos de conectividad funcional que empiezan a estandarizarse, como el índice de conectividad funcional cerebral (ICFC), que aporta diferencias en los patrones de conectividad cerebral intrínseca detectados entre varones y mujeres. Además, se han podido establecer y percibir cambios en el ICFC a través de las diferentes etapas del desarrollo en la conectividad funcional infantil.

La abrumadora respuesta a la liberación de este *data-set* ha demostrado la sed de datos de los investigadores. El acceso a gran escala de grandes conjuntos de datos es uno de los mayores obstáculos a los que se enfrenta la comunidad científica en neuroimagen, y a través de este proyecto se ha comprobado que esta escasez se puede superar con iniciativas de este calibre. Como paso siguiente, se ha propuesto la iniciativa INDI (v. Material web. Contenido complementario. Redes colaborativas de datos de conectividad funcional en estado de reposo), que pretende continuar con la labor iniciada con la primera muestra, pero ampliando el intercambio a información fenotípica en muestras tanto clínicas como no clínicas. Este enfoque es fundamental para la obtención de medidas objetivas en la función cerebral y, sobre todo, para detectar, cuantificar y vigilar aquellos procesos fisiopatológicos subyacentes en enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

> El objetivo fundamental de la iniciativa INDI es: «Marcar el comienzo de una nueva era de descubrimientos científicos para el estudio de la función cerebral humana a través del intercambio de datos proporcionados por la comunidad científica de neuroimagen».

Incremento de conjuntos de datos patológicos compartidos

Como ya se ha señalado, se está avanzando hacia una nueva era de conocimiento de la función cerebral, que se consolidó con el proyecto inicial 1000 FCP en diciembre de 2009. El entusiasmo que esta descarga de datos generó, cuantificado en términos de páginas visitadas y descargas, animó a este equipo de científicos a ampliar esta iniciativa a través de INDI, lanzado en octubre de 2010. Además, hay que destacar que, incluidos en todo el conjunto de datos publicados, se incluyen

285 muestras de niños con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Hasta la fecha actual, más de 2.631 muestras de datos de RMf-reposo se encuentran disponibles para su descarga a través de la página web del *Functional Connectome Project*.

> Para concluir, lo más destacable de los proyectos colaborativos en los que se pretende compartir tanto información como conocimiento es que abren la posibilidad de generar ciencia de una manera acelerada y fiable, permitiendo que los resultados de las investigaciones repercutan directamente en el usuario final, que es el paciente [v. Material web. Contenido complementario. Red Iberoamericana de Conectividad Cerebral].

CONCLUSIONES

El cerebro humano es un circuito compuesto, a su vez, por muchos otros subcircuitos conformados por regiones distribuidas anatómicamente pero funcionalmente conectadas. Estos circuitos pueden ser observados mediante la actividad generada espontáneamente por el cerebro, que hoy en día ya puede ser medida y analizada gracias a los recientes avances tecnológicos. La resonancia magnética funcional en estado de reposo es la herramienta más utilizada para captar las fluctuaciones en la señal BOLD que denotan dicha actividad intrínseca cerebral. En la última década (2002-2012) se ha incrementado considerablemente el número de estudios en neuroimagen que exploran estas señales en diferentes regiones cerebrales, sus conexiones formando circuitos y las relaciones de estos circuitos con procesos cognitivos específicos. En la actualidad se asiste al comienzo del desarrollo de un nuevo paradigma que permite abordar desde otra perspectiva el estudio del cerebro humano y comprender mejor los correlatos neuronales y las disfunciones entre circuitos asociadas a diferentes trastornos y enfermedades. La nueva perspectiva de *open science* y de ciencia en colaboración facilita la conformación de grandes bases de datos para realizar estudios masivos y, de esa manera, obtener resultados más fiables y directamente aplicables a los pacientes con algún tipo de anomalía cerebral. La comprensión de la actividad espontánea del cerebro humano y su abordaje mediante las técnicas presentadas en este capítulo brindan un puente crucial entre la investigación en neurociencia cognitiva y la aplicación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J et al. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. Neuron 2010;65:550-62.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med 1995;34:537-41.

Biswal BB, Mennes M, Zuo XN et al. Toward discovery science of human brain function. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:4734-9.

Bottger J, Margulies DS, Horn P et al. A software tool for interactive exploration of intrinsic functional connectivity opens new perspectives for brain surgery. Acta Neurochir (Wien) 2011;153:1561-72.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 2008;1124:1-38.

Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci 2002;3(3):201-15.

Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:13848-53.

de la Iglesia-Vaya M, Molina-Mateo J, Escarti-Fabra MJ et al. [Magnetic resonance imaging postprocessing techniques in the study of brain connectivity.] Radiologia 2011;53:236-45.

Fair DA, Dosenbach NU, Church JA et al. Development of distinct control networks through segregation and integration. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:13507-12.

Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. Front Syst Neurosci 2010;4:19.

Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci 2007;8:700-11.

Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. Curr Opin Neurol 2008;21:424-30.

Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. PLoS Biol 2008;6:e159.

Prosal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vaya M et al. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. Rev Neurol 2011;52:S3-S10.

Seeley WW, Crawford RK, Zhou J et al. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron 2009;62:42-52.

Shehzad Z, Kelly AM, Reiss PT, Gee DG et al. The resting brain: unconstrained yet reliable. Cereb Cortex 2009;19:2209-29.

Tyszka JM, Kennedy DP, Adolphs R, Paul LK. Intact bilateral resting-state networks in the absence of the corpus callosum. J Neurosci 2011;31:15154-62.

Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. J Neurophysiol 2010;103:297-321.

Wang J, Zuo X, He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. Front Syst Neurosci 2010;4:16.

Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol 2011;106:1125-65.

Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain 2010;133:1352-67.

Libros

Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E. Independent Component Analysis. New York: Wiley-Interscience; 2001. Disponible en: http://www.amazon.com/Independent-Component-Analysis-Aapo-Hyvarinen/dp/047140540X.

Plasticidad y desarrollo

SECCIÓN II

6. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición
7. Reserva cognitiva
8. Evolución filogenética y desarrollo ontogenético de las funciones cognitivas

Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición

6

F. Jáuregui Huerta, J. Garcia Estrada, R. Ramos Zúñiga y S. Luquin de Anda

Resumen conceptual

- ✓ La plasticidad que el cerebro posee para modificar sus funciones y estructura en respuesta a las demandas del entorno es una de sus características más fascinantes. El cerebro cambia con el uso, los circuitos cerebrales se modifican en función de la actividad y, por supuesto, las sinapsis se reestructuran como consecuencia de la experiencia. La eficiencia de las conexiones sinápticas puede aumentar o disminuir de manera más o menos duradera en función de su actividad.
- ✓ Se denomina plasticidad sináptica a corto plazo a los cambios transitorios que se presentan en una sinapsis recientemente estimulada. La plasticidad sináptica a largo plazo, por su parte, implica cambios duraderos en la eficiencia de las conexiones sinápticas. El conocimiento de los mecanismos sobre los cuales operan esos cambios es actualmente uno de los temas más atendidos en el campo de las neurociencias.
- ✓ Este capítulo se dedicará al estudio de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la plasticidad cerebral. Se tomará a la sinapsis como eje central del estudio y, en consecuencia, se abundará en los conceptos que han dominado el tema de la plasticidad sináptica durante las últimas décadas: la potenciación y la depresión sináptica en sus variantes de corto y largo plazo.
- ✓ Adicionalmente, se revisarán dos aspectos que sin duda ocuparán una posición central en el tema de la plasticidad durante los próximos años: la neurogénesis en la vida adulta y el papel de las células gliales en los eventos plásticos.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer los mecanismos básicos que subyacen a la transmisión de impulsos químico-eléctricos y la importancia de la sinapsis en el procesamiento cerebral de la información.
- Comprender los elementos, procesos moleculares y propuestas teóricas asociados a la plasticidad sináptica a corto plazo.
- Describir y analizar los conocimientos actuales en torno al fenómeno de la plasticidad sináptica a largo plazo y sus variantes.
- Identificar y comprender las propuestas actuales que vinculan a la neurogénesis adulta con la plasticidad cerebral y la cognición.
- Comprender la importancia de las células gliales en los procesos asociados a la plasticidad cerebral y la cognición.

PLASTICIDAD EN LA SINAPSIS

«[...] la corteza cerebral semeja un jardín poblado de innumerables árboles, las células piramidales, que gracias a un cultivo inteligente pueden multiplicar sus ramas, hundir más lejos sus raíces y producir flores y frutos cada día más exquisitos».

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Tal como hemos visto en capítulos anteriores, el cerebro es el órgano que da sustento a la cognición. Funciones como el pensamiento, la atención, la sensación, la percepción, la emoción, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria hacen posible la adaptación de los individuos a su ambiente, un ambiente que cambia de forma continua y a veces impredecible. Desde el inicio de su existencia hasta la muerte, los seres humanos perciben, codifican y almacenan experiencias provenientes de un entorno que construyen con imágenes, sonidos, olores, sabores y sensaciones táctiles. Integran, además, información como el hambre, la sed, el dolor, el sueño o el deseo provenientes del medio interno. Con asombroso dinamismo, el aparato cognitivo percibe, integra y responde a esos estímulos. El cerebro es sin duda, el principal mediador de esa actividad. Como ningún otro órgano, se transforma en respuesta a la experiencia.

La plasticidad es una de las características distintivas del sistema nervioso. Es sinónimo de cambio, de dinamismo,

de transformación y adaptación. Involucra al cerebro en su totalidad y puede aplicarse a fenómenos tan variados como la neurogénesis, la recuperación funcional tras una lesión, la reorganización de mapas o circuitos corticales en función de distintas experiencias, la reorganización del árbol dendrítico en una neurona en específico o a los cambios en la estructura sináptica atribuidos al aprendizaje. Lejos de ser un sistema estático de elementos interconectados, como antiguamente se creyó, el sistema nervioso es un órgano dinámico, que se desarrolla y cambia continuamente en respuesta a programas genéticos y a la interacción con el ambiente.

El cerebro recoge información acerca del propio organismo y del ambiente que lo rodea, integra esa información, la analiza y emite respuestas apropiadas en fracciones de tiempo considerablemente cortas. Para lograrlo, posee un mecanismo que le permite comunicar con un margen de distorsión impresionantemente reducido a poco más de 80 000 millones de neuronas.

¡ La *sinapsis* es el elemento anatómico-funcional que facilita la comunicación entre neuronas. En general, se agrupan en dos grandes tipos: las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas.

Como se ha señalado en el capítulo 2, las *sinapsis eléctricas* son minoría en el cerebro humano y funcionan permitiendo que la información eléctrica fluya pasivamente de una neurona a otra gracias a dos condiciones: *a)* las membranas celulares de las neuronas comunicadas están muy próximas entre sí y *b)* poseen un arreglo estructural característico que conecta el citoplasma de ambas neuronas y permite la continuidad eléctrica entre las células.

Las *sinapsis químicas*, por su parte: son mayoría en el sistema nervioso y poseen características funcionales de especial interés en el tema de la plasticidad sináptica. Su peculiar organización es una muestra clara del dinamismo que caracteriza a todo el sistema nervioso. En ellas, el flujo eléctrico es una señal que inicia y culmina una serie de sucesos cuyo actor central es un mediador químico denominado *neurotransmisor*. A diferencia de lo que ocurre en las sinapsis eléctricas, en las químicas las membranas de las neuronas que se comunican están separadas por un espacio denominado hendidura sináptica. La existencia de este espacio separa funcional y estructuralmente a la neurona presináptica de la postsináptica. Gracias a eso, las sinapsis químicas son estructuras altamente dinámicas que modulan el flujo de información en los diferentes circuitos nerviosos. La figura 6-1 ilustra la estructura y los componentes generales de una sinapsis química típica.

Si se simplifica una de estas unidades funcionales, puede describirse la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Una señal eléctrica viaja a través del axón e invade el terminal axónico de la neurona presináptica.
2. El terminal axónico contiene en su citoplasma pequeñas vesículas repletas de neurotransmisores que liberan hacia el espacio intersináptico su contenido en respuesta al estímulo eléctrico.

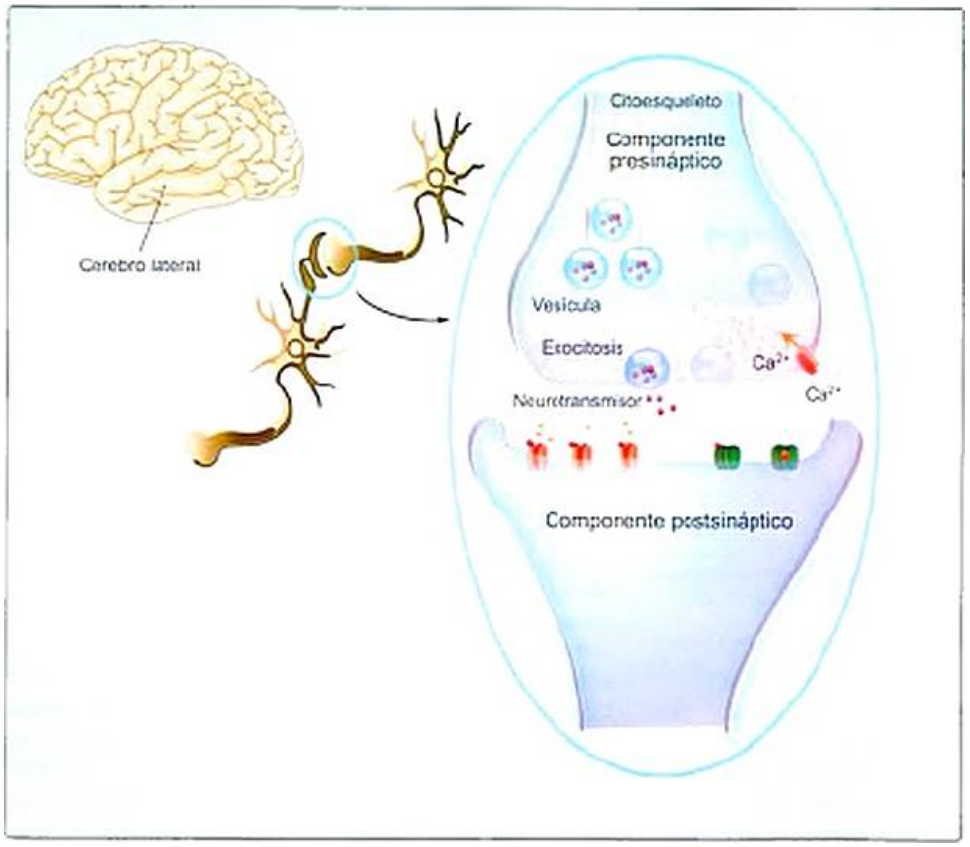


Figura 6-1. Componentes generales de la sinapsis química. La sinapsis química involucra en su concepción tradicional dos elementos centrales: el componente presináptico y su contraparte postsináptica. En el componente presináptico son esenciales las estructuras que facilitan la liberación del transmisor: canales de calcio que se activan cuando un potencial de acción invade el terminal, vesículas que contienen cantidades discretas de neurotransmisor, y neurotransmisores que son liberados al espacio intersináptico periódicamente. El componente postsináptico, a su vez, está dotado de una maquinaria molecular que permite a la neurona receptora recibir y procesar la señal proveniente del lado presináptico. Destaca en esta maquinaria la presencia de diferentes tipos de receptores de membrana sensibles a ligandos o neurotransmisores específicos.

3. Después de atravesar la hendidura sináptica, el neurotransmisor se une a su receptor en la membrana postsináptica y genera cambios en la permeabilidad y/o en la funcionalidad de la célula postsináptica.
4. El neurotransmisor sufre un proceso de inactivación que evita que su acción sobre el receptor sea prolongada.

Los pasos 2 y 3, que se han descrito con extrema simplicidad, y que se encuentran desarrollados en el capítulo 2, son cruciales para el fenómeno de la plasticidad sináptica. Gran parte de la capacidad que la estructura sináptica posee para adaptarse a situaciones cambiantes tiene que ver, por un lado, con los eventos presinápticos que concluyen con la liberación del transmisor y, por otro, con las acciones que ese transmisor genera en la neurona postsináptica. Aun cuando esta secuencia es relativamente invariable, su ejecución es esencialmente dinámica, flexible y moldeable.

¡ Así, el proceso de liberación del transmisor no es un proceso estático que se repite una y otra vez sin sufrir variaciones; por el contrario, la eficiencia con que se realiza el proceso en general es susceptible de sufrir cambios aumentando o disminuyendo, por ejemplo, la cantidad de transmisor que se libera. De modo semejante, los eventos postsinápticos son moldeables y se vuelven más o menos eficientes en función de las propias necesidades.

Como hemos visto en el capítulo 2, si bien la sinapsis es una unidad funcional, es posible distinguir elementos clave para el fenómeno de la plasticidad tanto en su aspecto presináptico como en su aspecto postsináptico. Se dedicará la mayor parte de este capítulo a la exposición de los mecanismos que subyacen a ese fenómeno. Para fines didácticos, se hará una exposición un tanto arbitraria, separando los eventos presinápticos de los postsinápticos. En función del tiempo en que se presentan los cambios plásticos en la sinapsis, se adoptará la clásica postura que los divide en cambios a corto y largo plazo. Atendiendo a la dirección en que ocurren, se distinguirán aquellos tendientes a incrementar la eficiencia sináptica (potenciación) de los orientados a disminuir la eficiencia de la sinapsis (depresión). Debe el lector tener en cuenta que algunos aspectos relacionados con esta manera de organizar los eventos asociados a la plasticidad son tema de controversia y que, para todo fin, la ubicación del fenómeno de plasticidad a corto plazo como evento presináptico y el de plasticidad sináptica a largo plazo como evento postsináptico es meramente didáctica.

Eventos asociados a la plasticidad en el terminal presináptico

La intervención de mensajeros químicos en la transmisión de señales dentro del sistema nervioso hace de esta transmisión un proceso por sí mismo versátil y plástico, dada la gran variedad de mediadores y efectos existentes. La existencia de neurotransmisores permite que las sinapsis no sólo puedan diferenciarse unas de otras en función del tipo de mediador implicado, sino que además facilita que el proceso en sí mismo sea regulable, moldeable y adaptable. En una sinapsis química típica, la secuencia de procesos que conducen a la liberación de un neurotransmisor tiene el siguiente orden:

1. Una señal eléctrica que se genera en la porción adyacente del cono axónico viaja a lo largo del axón e invade el terminal axónico o botón presináptico.
2. En el terminal axónico, la señal eléctrica produce un incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular a través de la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.
3. El incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular (de valores cercanos a los 100 nM en condiciones de reposo hasta valores próximos a los 100 µM tras la activación) produce que una serie de pequeñas vesículas ancladas al citoesqueleto se separen de éste primero y formen luego un poro de fusión con la membrana plasmática para liberar su contenido (neurotransmisor) hacia la hendidura sináptica.
4. El mensajero químico liberado se une a un receptor ubicado en la membrana postsináptica y genera un efecto conocido como potencial postsináptico. La figura 6-2 ilustra los principales eventos presinápticos.

El primero de los eventos asociados a la plasticidad sináptica que se revisará tiene esencialmente que ver con esta secuencia. Se lo conoce como *plasticidad presináptica a corto plazo*.

¡ El fenómeno de plasticidad presináptica a corto plazo supone que los potenciales postsinápticos pueden aumentar o disminuir transitoriamente (desde fracciones de segundo hasta un máximo de 30 minutos) como respuesta a la liberación del neurotransmisor por los terminales presinápticos. La plasticidad a corto plazo presenta entonces dos posibilidades: una que implica un incremento breve en la fuerza sináptica y se denomina *potenciación a corto plazo* y otra que implica una disminución en la fuerza sináptica y se denomina *depresión sináptica a corto plazo*.

La figura 6-3 ilustra las dos formas de plasticidad sináptica a corto plazo.

Potenciación a corto plazo

La potenciación a corto plazo es un claro ejemplo de que las sinapsis pueden «registrar» su propia actividad y modificarse en consecuencia. Si se estimula, por ejemplo, de manera repetida y muy próxima en el tiempo un terminal axónico, el resultado puede ser que la amplitud del potencial o de las corrientes eléctricas que se generan en la célula postsináptica sea varias veces más grande si se mide después del último estímulo que si se mide después del primero. Si la duración de esos cambios no supera los 30 minutos, el término que se aplica para este fenómeno es el de *potenciación a corto plazo*.

¡ En función de la actividad, la sinapsis puede volverse transitoriamente más eficiente.

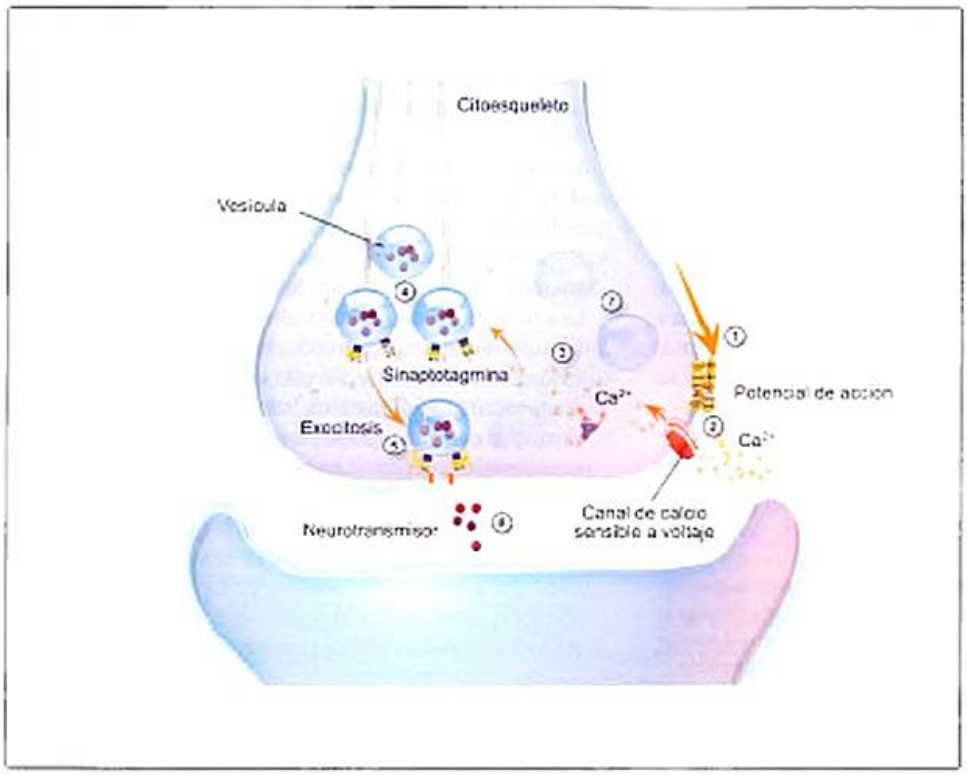


Figura 6-2. Eventos presinápticos asociados a la plasticidad. La llegada de un potencial al terminal presináptico inicia una cascada de eventos cuyo fin es la liberación de un neurotransmisor al espacio intersináptico. La existencia de proteínas de membrana sensibles a cambios en el voltaje producidos por el potencial de acción permite el ingreso de calcio al interior de la célula. El incremento en la concentración de calcio intracelular es un factor clave en la liberación de neurotransmisor, puesto que facilita la liberación de la vesícula que lo contiene y su acarreo hacia la membrana de la neurona (exocitosis). Una vez vaciado el contenido de la vesícula hacia el espacio intersináptico, la vesícula es reciclada y posteriormente reutilizada.

La descripción de tres eventos asociados a la potenciación a corto plazo (facilitación, aumento y potenciación postetánica) ayudará a comprender mejor el fenómeno.

Si dos potenciales de acción invaden el terminal sináptico con una diferencia de tiempo menor que un segundo, se observa que el segundo potencial libera más neurotransmisor que el primero. Si el incremento observado bajo esas condiciones es lo suficientemente importante para persistir desde unas décimas hasta unas centésimas de segundo, se dice que el proceso sufre el fenómeno de *facilitación*. Bajo esta lógica, cuanto mayor es el tiempo que transcurre entre un estímulo y otro (y, en consecuencia, la probabilidad de liberación del

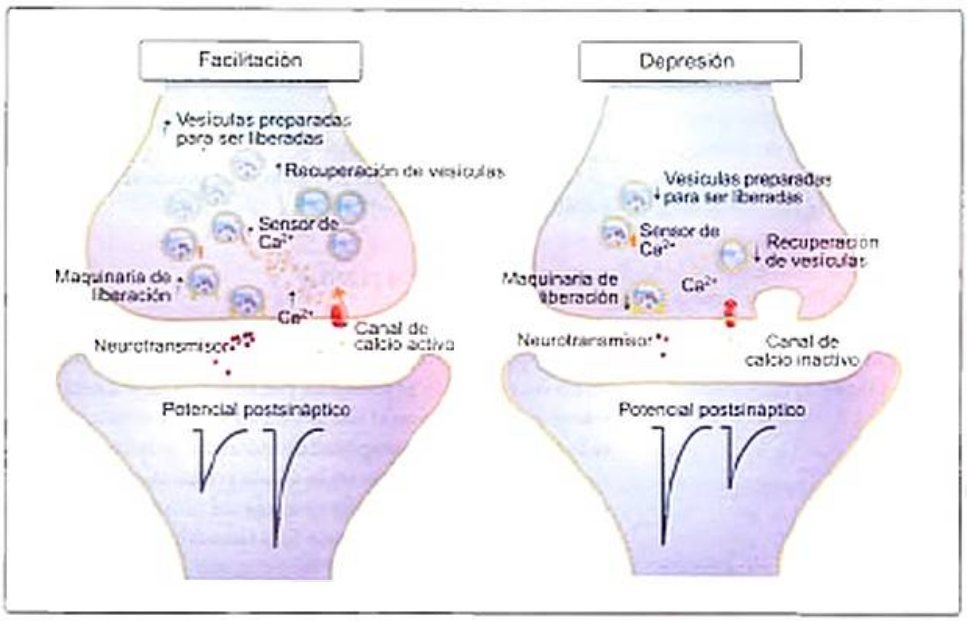


Figura 6-3. Plasticidad sináptica a corto plazo. La plasticidad sináptica a corto plazo incluye los fenómenos de facilitación y depresión presináptica. En el caso de la facilitación, la presentación de estímulos repetidos produce cambios presinápticos que hacen más eficiente el proceso de liberación del neurotransmisor e incrementan la amplitud del potencial postsináptico. Dicha eficiencia puede deberse a factores como el incremento en el flujo de calcio hacia el interior del terminal, el aumento en la sensibilidad de las proteínas sensoras de calcio, la mayor disposición de vesículas (incremento en su capacidad de recuperación o incremento en el cantidad disponible para liberación) o la mejora en la eficiencia de la maquinaria responsable del proceso de exocitosis. La depresión presináptica, por el contrario, se traduce en una disminución en la fuerza sináptica. Los mecanismos involucrados podrían ser la disminución en la actividad de los canales de calcio responsables de su influjo, una menor disponibilidad de vesículas o el decremento en la actividad de la maquinaria responsable tanto de sensar los niveles de calcio intracelulares como del proceso de exocitosis.

neurotransmisor *p* es más alta), menor es la facilitación que el par de estímulos genera y viceversa.

Si se produce luego una situación en la que se hace llegar un número mayor de potenciales al terminal sináptico y no sólo un par como en el caso anterior, se puede observar que la eficacia sináptica aumenta con cada nuevo estímulo y que la constante de tiempo de caída del proceso se prolonga. Es decir, no sólo se incrementa la eficacia sináptica conforme el estímulo se repite, sino también la permanencia del efecto. A esta etapa del proceso se la denomina fase de *aumento*.

Finalmente, si se incrementa aún más el número de potenciales que se hacen llegar al terminal sináptico hasta alcanzar lo que se conoce como estimulación tetánica (un tren conformado por cientos de pulsos), se presenta el fenómeno de *potenciación postetánica*, que se caracteriza por un fuerte incremento en la eficacia sináptica cuya permanencia es aún mayor (la constante de caída del proceso varía de 0.9 hasta 15 minutos).

¿Qué cambios ocurren en la sinapsis que permiten que su eficiencia mejore en el corto plazo? Si se busca una respuesta a esta pregunta, se encuentra que el incremento transitorio en la fuerza sináptica descrita aquí obedece en gran medida a cambios presinápticos cuya manifestación central es el notable incremento en la liberación del neurotransmisor. La liberación del neurotransmisor, como se ha mencionado, es producto de una secuencia de acontecimientos que requieren invariablemente la participación de dos elementos: Ca^{2+} y vesículas que contienen cantidades discretas de neurotransmisor. Cada terminal axónico tiene un número (n) de vesículas disponibles para liberar el transmisor y cada vesícula a su vez una probabilidad (p) determinada de liberar el transmisor en respuesta a un potencial de acción. En consecuencia, cuando la fuerza sináptica se incrementa, se supone bien que la cantidad de vesículas disponibles se ha incrementado, bien que la probabilidad de liberación ha aumentado, bien que ambas cosas han ocurrido.

> La hipótesis que tradicionalmente se ha planteado para comprender la potenciación a corto plazo se conoce como hipótesis del Ca^{2+} residual y fue sugerida hace casi medio siglo por Katz y Miledi.

La hipótesis del Ca^{2+} residual parte del hecho de que la relación entre la entrada de Ca^{2+} y la liberación del transmisor no es lineal sino binomial, de manera que un pequeño cambio en la concentración de Ca^{2+} se traduce en un incremento drástico en la probabilidad de liberación del transmisor. Cuando un potencial de acción invade el terminal presináptico, activa los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y, en un período que tarda alrededor de 1-2 ms, se produce un ingreso masivo de Ca^{2+} al terminal. Si bien el ingreso es muy rápido, el retorno a los niveles de Ca^{2+} de reposo es un proceso más lento. Cuando los potenciales de acción se presentan con extrema proximidad temporal, lógico es pensar que una pequeña porción del Ca^{2+} que ingresó con el potencial previo se acumulará al que le sucede y que el neurotransmisor liberado será entonces más abundante. De aquí que el llamado Ca^{2+} residual sea considerado un mediador central en el fenómeno de la plasticidad sináptica a corto plazo.

> La hipótesis de Katz y Miledi ha sido enriquecida por estudios más recientes que han demostrado que la aplicación de agentes capaces de incrementar o reducir la concentración presináptica de Ca^{2+} intracelular aumenta o reduce de igual forma la liberación del neurotransmisor. El Ca^{2+} residual responsable de esto puede unirse a dianas moleculares que no necesariamente son las mismas que se activan durante el potencial de acción. La proteína que normalmente funciona como sensor para la sincronización de la liberación tras un potencial de acción es una proteína de baja afinidad al Ca^{2+} conocida como sinaptotagmina. Recientemente se ha postulado la existencia de un sensor de mayor afinidad para explicar este fenómeno, ubicado posiblemente entre las proteínas responsables de la fusión de vesículas a la membrana celular.

De manera alterna y tal vez complementaria a la hipótesis del Ca^{2+} residual, existen en la actualidad dos hipótesis que intentan explicar los fenómenos de facilitación, aumento y potenciación, tomando como referencia la dinámica del Ca^{2+}. La primera de ellas se conoce como hipótesis de la *saturación de los mecanismos de amortiguación* endógena de Ca^{2+}. Propone la participación de proteínas presinápticas fijadoras de calcio cuya función es interceptar iones de Ca^{2+} en el espacio ubicado entre los canales de Ca^{2+} y los sitios de liberación. La acción de estas proteínas disminuiría inicialmente la probabilidad de liberación del transmisor. Sin embargo, la consecuente saturación generada por la invasión repetida de estímulos incrementaría la probabilidad de liberación del neurotransmisor, dado que con cada estímulo la cantidad de Ca^{2+} capaz de alcanzar el sitio de liberación suele incrementarse. La segunda de estas hipótesis sugiere que el mecanismo responsable de la facilitación podría ser la capacidad que tienen las *corrientes de* Ca^{2+} para incrementarse de manera dependiente de la actividad. De esta forma, el incremento en la liberación del transmisor podría ser causado directamente por un incremento en el flujo de Ca^{2+}. En este caso, las proteínas sensibles al Ca^{2+} (p. ej., calmodulina) podrían cumplir un papel determinante, puesto que inciden directamente en la generación y la regulación de esas corrientes.

Depresión sináptica a corto plazo

La estimulación repetida del terminal axónico en intervalos de tiempo muy reducidos también puede tener como resultado una disminución transitoria en la fuerza sináptica. Cuando éste es el caso, el nombre que corresponde al fenómeno es el de *depresión sináptica a corto plazo*.

> Contrariamente a lo que ocurre en el fenómeno de potenciación, la depresión presináptica se caracteriza por una notable y transitoria disminución en la cantidad de neurotransmisor liberado luego de una estimulación repetida (pulsos pareados o estimulación tetánica).

¿Cómo se explica el fenómeno de depresión presináptica? La comprensión del fenómeno de depresión a corto plazo, de manera semejante al de potenciación, está lejos de ser completo. La primera descripción de esta forma de plasticidad fue hecha en 1954 por Del Castillo y Katz. Estos autores demostraron mediante análisis cuántico que algunas sinapsis reducen el número de cuantos liberados después de la estimulación. A fin de explicar el fenómeno, Liley y North introdujeron la hipótesis de la *depleción*, en la que sugirieron que la causa de la disminución en la liberación del neurotransmisor tras la estimulación tetánica podría ser un fenómeno al que denominaron *depleción vesicular*.

El modelo de *depleción* sostiene que la depresión sináptica se incrementa cuando la probabilidad de liberación y la frecuencia de activación se incrementan. La recuperación de la depresión, a su vez, puede acelerarse si se incrementan los niveles de calcio presináptico.

> El botón presináptico cuenta con cientos de vesículas en la proximidad de la zona activa; generalmente sólo una cantidad inferior del 5% de esas vesículas están preparadas y suelen liberarse en respuesta a una secuencia de estímulos. El número de vesículas que se liberan con el potencial de acción depende de la cantidad de vesículas listas para ser liberadas y de la probabilidad que cada una de esas vesículas tiene de liberar su contenido hacia el espacio intersináptico. Por lo tanto, dado que el número de vesículas disponibles para liberación es limitado, cuando un potencial de acción libera una cantidad considerable de estas vesículas, el estímulo siguiente liberará notablemente menos vesículas y se generará un efecto de depresión presináptica.

La depresión presináptica también puede ser explicada en función de la actividad de los sitios presinápticos especializados en la liberación de neurotransmisores y de la maquinaria molecular responsable de esa actividad. De acuerdo con la hipótesis de la *inactivación de los sitios de liberación*, la fusión de una vesícula al sitio de liberación puede inhibir la fusión de la siguiente vesícula y generar depresión presináptica incluso en sinapsis en las que no existe depleción de vesículas. Las proteínas responsables de la fusión vesícula-membrana resultan entonces factores clave en el fenómeno de depresión presináptica. En apoyo a esta hipótesis, ha sido demostrado que el bloqueo de la endocitosis vesicular tras la fusión con la membrana celular reduce el reclutamiento de vesículas preparadas para liberación e incrementa la depresión presináptica.

El flujo de calcio hacia el interior del botón presináptico podría también desempeñar un papel importante en el fenómeno de la depresión presináptica. Si el influjo de calcio, del cual hoy se sabe que está regulado por proteínas sensoras que interactúan con los canales de calcio (calmodulina, proteína unidora de calcio I o la proteína neuronal sensora de calcio I), disminuye por algún cambio en la actividad de esas proteínas, la consecuencia lógica podría ser la depresión presináptica.

Finalmente, existe una propuesta que asegura que la depresión a corto plazo involucra la actividad de receptores metabotrópicos y ionotrópicos presinápticos. Dada la existencia probada de este tipo de receptores en el terminal presináptico de muchas neuronas y su sensibilidad a neurotransmisores como el glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA) o adenosina, es viable pensar que esos receptores podrían funcionar como un sensor que, al detectar una cantidad determinada de neurotransmisor en el espacio intersináptico, se activarían y por algún mecanismo terminarían por reducir la liberación del transmisor liberado en esa sinapsis (homosináptico) o en una sinapsis vecina (heterosináptico). Véase Recuadro 6-1.

Eventos asociados a la plasticidad en el elemento postsináptico

La serie de eventos que ocurren en el otro lado de la sinapsis, la neurona postsináptica, ha sido por su parte ampliamente estudiada con relación a la plasticidad sináptica. Algunos de ellos son cruciales y se los revisará brevemente.

Tal como hemos visto con detenimiento en el capítulo 2, una vez que la vesícula sináptica ha liberado su contenido hacia el espacio o hendidura sináptica, el mensajero químico se une a sitios especializados ubicados en proteínas de membrana denominados receptores para neurotransmisores. Aunque existe una gran cantidad de sustancias que cumplen los criterios para ser considerados neurotransmisores, los efectos de éstos en la célula postsináptica pueden ser agrupados en tres grandes tipos:

- La activación del receptor postsináptico por el neurotransmisor despolariza la membrana postsináptica y, en consecuencia, produce lo que se conoce como potencial postsináptico excitatorio.

Recuadro 6-1. Plasticidad sináptica a corto plazo y procesos cognitivos

Tradicionalmente, los procesos presinápticos de facilitación y depresión a corto plazo han sido propuestos como los fenómenos fisiológicos que dan sustento a formas muy básicas de aprendizaje. La habituación y la sensibilización son conductas elementales para la supervivencia de los individuos y, en opinión de un número creciente de autores, tienen como base fisiológica los procesos de depresión y facilitación sináptica a corto plazo, respectivamente.

Más allá de estas formas de conducta tan básicas, es indudable que los eventos plásticos aquí descritos influyen sobre el procesamiento de información en una gran cantidad de redes neurales. Si se acepta el hecho de que la actividad sináptica cerebral y el funcionamiento cognitivo están intrínseca y bidireccionalmente relacionados, la posibilidad de que estos eventos incidan en el funcionamiento cognitivo se amplía notablemente. En opinión de algunos autores, estas formas de plasticidad a corto plazo, más que asociarse a un proceso cognitivo específico, como la habituación y la sensibilización, podrían actuar como un filtro general que interviene en el procesamiento de muchos tipos de información y así, filtrar bandas de frecuencias bajas o altas, en función de que en las sinapsis se presente depresión o facilitación respectivamente. Véase también Material web. Contenido complementario. Plasticidad sináptica en sistemas nerviosos simples: el modelo de *Aplysia*.

- La activación del receptor postsináptico por el neurotransmisor hiperpolariza la membrana postsináptica y produce entonces un potencial postsináptico inhibitorio.
- La activación del receptor postsináptico por el neurotransmisor genera otro tipo de reacciones químicas que modifican el funcionamiento de las neuronas de manera distinta que cuando sólo se afecta la conducción de estímulos eléctricos.

> La cantidad de neurotransmisor liberado presinápticamente determina el tamaño del potencial postsináptico y, en consecuencia, la posibilidad de que un potencial de acción se propague. Mucho de lo que hoy se sabe acerca de este tema se debe a Bernard Katz y sus colaboradores. Ellos demostraron la existencia de pequeñas despolarizaciones postsinápticas denominadas *potenciales postsinápticos en miniatura*, que se producían después de la liberación del contenido de una vesícula sináptica. Observaron que esos pequeños potenciales eran producto de la liberación del neurotransmisor contenido en una única vesícula y los denominaron *cuanto*. Concluyeron luego que los potenciales más grandes eran producto de la liberación de varios cuantos simultáneos, dado que los tamaños de los más grandes parecían ser múltiplos de los más pequeños.

La comprensión de estos eventos se facilitará analizando en particular el caso de las sinapsis glutamatérgicas. El glutamato, como es bien sabido, es el neurotransmisor excitatorio por excelencia dentro del sistema nervioso y, por su abundancia y variedad de efectos, uno de los más estudiados. Un punto adicional a favor de la relevancia del sistema glutamatérgico en este capítulo es su importancia en el tema de la plasticidad sináptica. Como se ha mencionado en el capítulo 2, una vez liberado por la neurona presináptica, el glutamato interactúa con sus receptores postsinápticos, que pueden ser de dos tipos: ionotrópicos (incluyen en su estructura un canal permeable a iones como el sodio, el potasio y el calcio) y metabotrópicos (acoplados a proteínas G, cuya activación promueve o inhibe la activación de diferentes cascadas moleculares que modifican el funcionamiento ya sea de la membrana, el citoplasma o incluso el núcleo celular). Dentro del primer grupo de receptores se han descrito tres: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato. Dado que estos receptores funcionan como canales catiónicos, la unión del glutamato a cualquiera de ellos produce una despolarización de la membrana postsináptica y, en consecuencia, un potencial postsináptico excitatorio. El receptor AMPA es responsable la mayoría de las veces de la aparición rápida de potenciales postsinápticos excitatorios en muchas regiones del cerebro.

El receptor NMDA, por su parte, posee características que lo hacen especial entre los receptores ionotrópicos. La figura 6-1 ilustra la estructura general de este receptor. Si se observa en detalle, se descubre como una proteína particularmente bien regulada. Su activación requiere, a diferencia de la mayoría de los receptores de este tipo, la unión del agonista glutamato y de por lo menos un coagonista: glicina y/o D-serina. Mientras la membrana se encuentra en reposo, el canal del receptor suele estar bloqueado por un ion Mg^{2+} que se desprende transitoriamente cuando la membrana se despolariza. La conductancia del canal acoplado al receptor es notablemente alta para el Ca^{2+} y esa característica lo vuelve particularmente interesante debido a la gran cantidad de funciones que dependen de las variaciones en los niveles de Ca^{2+} en las células nerviosas. El receptor NMDA suele estar enclavado en una región postsináptica microscópicamente distinguible por su alto contenido de proteínas involucradas en la señalización y el andamiaje celular. Su ubicación estratégica le permite a su vez conectarse a diversas vías de transducción de señales hacia el interior de las células cuya trascendencia en el tema de la plasticidad es crucial.

> El receptor NMDA es la estructura molecular más estudiada con relación al tema de la plasticidad sináptica, particularmente de la plasticidad sináptica a largo plazo. Es tal su importancia en el tema, que para muchos autores la plasticidad sináptica puede dividirse en dependiente del receptor NMDA y no dependiente del receptor NMDA. La que involucra al receptor NMDA es la que mejor se comprende en la actualidad.

En estrecha relación con estos eventos y estructuras postsinápticas, ha surgido el fenómeno asociado a la plasticidad denominado *plasticidad sináptica a largo plazo*. A diferencia de la plasticidad sináptica a corto plazo, ésta es más duradera. Ya desde los primeros años de la década de 1970, con los trabajos de Bliss y Lomo, comenzaron a aparecer descripciones acerca de un fenómeno de modificación a largo plazo de la eficacia de la transmisión sináptica. Se observó entonces que los cambios en la eficacia sináptica podían también ir en dos direcciones opuestas: incrementar o disminuir permanentemente la eficiencia de una conexión sináptica. Cuando se observa un incremento duradero en la eficiencia sináptica, se hace referencia al fenómeno de *potenciación a largo plazo* y cuando lo que ocurre es un decremento duradero, nos referimos al fenómeno de *depresión a largo plazo*. Ambos serán abordados a continuación.

Potenciación a largo plazo

> Potenciación a largo plazo es un término que incluye a un grupo de fenómenos plásticos, caracterizados por un incremento notable en la eficacia sináptica después de un periodo de exposición de una sinapsis a estimulación de alta frecuencia.

La comprensión del fenómeno de potenciación parecía relativamente simple en los años iniciales de su estudio. De acuerdo con las primeras descripciones, la mejora en la eficacia sináptica que se observaba tras la estimulación repetida de una vía sináptica podría depender ya sea de un incremento en la cantidad de neurotransmisor liberado (evento presináptico) o de un aumento en la capacidad de la neurona postsináptica para responder a la misma cantidad de neurotransmisor (evento postsináptico). Pese a que en la más reciente década la balanza parece inclinarse hacia el lado postsináptico, ese aparentemente simple planteamiento continúa siendo controvertido. Otro aspecto que genera controversia, es el hecho

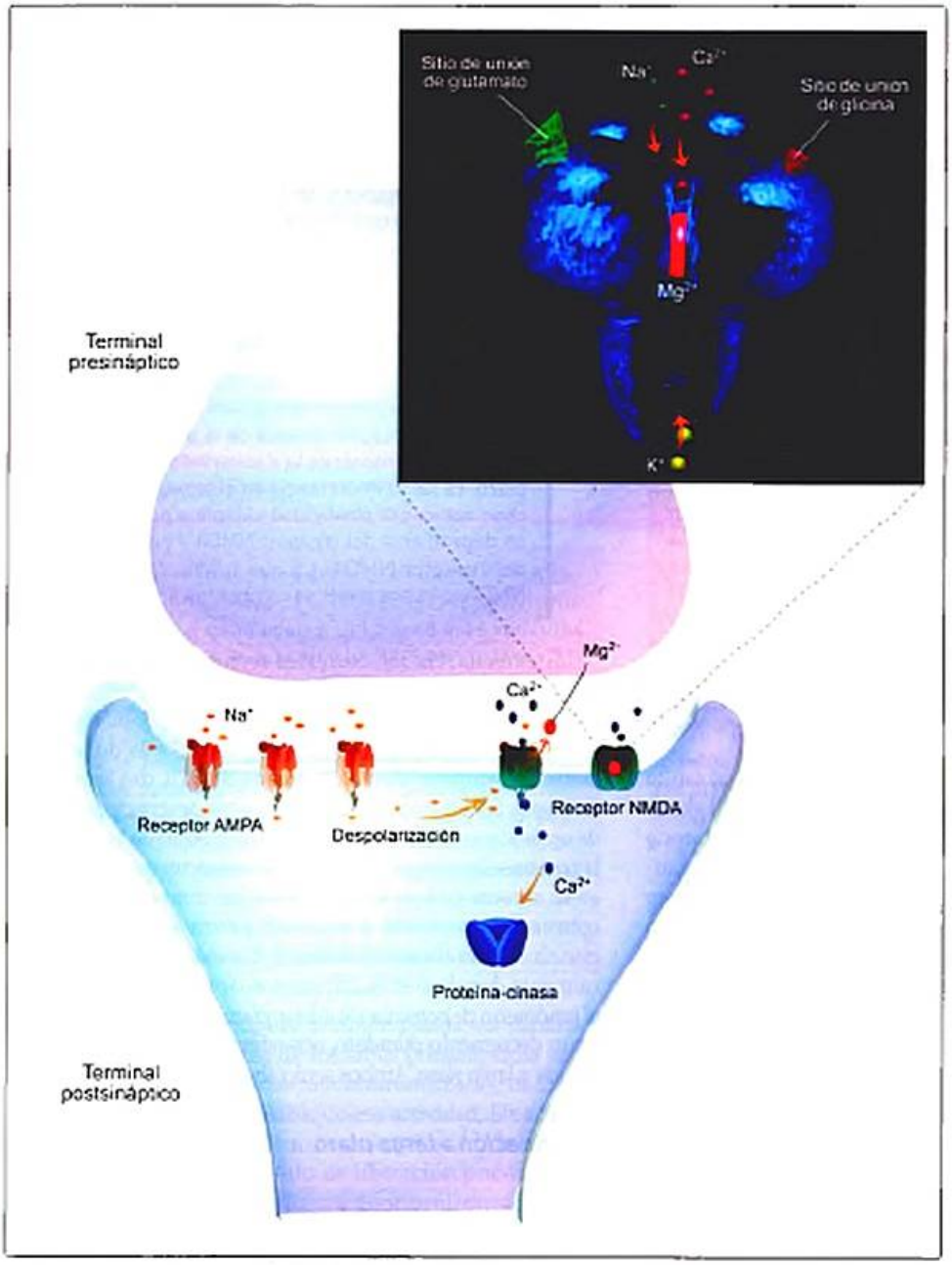


Figura 6-4. Estructura del receptor NMDA. El receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) es posiblemente la estructura molecular más estudiada en relación con los procesos de plasticidad sináptica. Es una proteína formada por cuatro subunidades, que posee diferentes sitios de unión para sus ligandos (glutamato y glicina). Es permeable a calcio, sodio y potasio. Su activación, además de la unión de su ligando, requiere de una previa despolarización. Dicha situación lo hace especial entre los receptores de su tipo, dado que es a la vez sensible a cambios en el voltaje y a ligando. El cumplimiento de estas condiciones produce la liberación de una molécula de magnesio incrustada en el poro que forma las cuatro subunidades y su consecuente apertura. Una vez activado, el receptor favorece principalmente el ingreso de calcio a la neurona postsináptica, iniciando con ello una cascada de eventos especialmente relevantes en el tema de la plasticidad sináptica. AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico.

de que el término ha sido aplicado indistintamente a fenómenos celulares y moleculares que suelen diferir. La potenciación a largo plazo no sólo ha sido descrita en regiones estructural y funcionalmente distintas del cerebro, sino en tipos neuronales y sistemas de neurotransmisión que difieren sustancialmente. Más aun, la variedad de métodos empleados para preparar, aislar tejidos e inducir la potenciación a largo plazo ha incrementado esta controversia, dado que suelen aparecer resultados opuestos incluso cuando se induce en una misma unidad sináptica. Más allá de éstos y otros temas que resultan controvertidos, la amplia cantidad de investigaciones que se han realizado en este campo ha permitido crear importantes consensos y mantener a la potenciación a largo plazo como un evento central en la fisiología de los procesos cognitivos (v. Material web. Contenido complementario. Los inicios en el estudio de la plasticidad: Hebb, Lomo y Bliss).

Inicialmente, el fenómeno de potenciación a largo plazo estuvo vinculado casi exclusivamente a los procesos de memoria y aprendizaje. Hoy en día es el modelo más aceptado de cambio funcional en la conectividad sináptica dependiente de la actividad en el cerebro, y ha sido propuesto como mecanismo básico en la comprensión no sólo del funcionamiento cognitivo, sino también de funciones tan importantes como la maduración funcional de las sinapsis y los procesos de remodelación nerviosa en condiciones normales y patológicas.

Características de la potenciación a largo plazo

Además del hecho obvio de que la potenciación a largo plazo es un fenómeno duradero, existen otros hechos que lo caracterizan. Las más ampliamente aceptadas de esas características se analizarán a continuación.

Especificidad. La potenciación a largo plazo es un fenómeno que sólo se produce en las vías estimuladas y no en otras no estimuladas. Este planteamiento parece obvio; sin embargo, la obviedad se reduce cuando se considera –como se verá más adelante– que algunos de los cambios moleculares que se desencadenan con la estimulación de alta frecuencia provienen del soma celular y se dirigen sólo a sinapsis específicas dentro de los cientos o miles de sitios sinápticos que una neurona puede tener en la totalidad de sus ramificaciones (Recuadro 6-2).

Asociatividad. La potenciación a largo plazo puede establecerse después de un estímulo relativamente débil, siempre y cuando esté asociado a una fuerte estimulación eléctrica o tetanización.[1] La asociatividad que caracteriza a la potenciación a largo plazo ha sido ampliamente estudiada en el caso de las sinapsis glutamatérgicas y los receptores tipo NMDA. De acuerdo con lo descrito anteriormente, el glutamato puede actuar sobre diferentes tipos de receptores postsinápticos. Inicialmente, los receptores NMDA no suelen activarse en presencia del glutamato debido a que el poro que los atraviesa y permite el flujo de iones está bloqueado por iones magnesio (v. Fig. 6-4). Eventualmente, el receptor NMDA puede activarse si se cumplen dos condiciones: *a)* que el glutamato que se libera presinápticamente se una a su sitio en el receptor y *b)* que el ion magnesio que tapa el poro haya sido expulsado en respuesta a una fuerte despolarización previa. La apertura del receptor NMDA permitirá entonces el ingreso de calcio hacia el interior de la neurona postsináptica y desencadenará una serie de cambios de especial importancia en el fenómeno de plasticidad a largo plazo. Si se piensa en términos de comunicación entre neuronas, puede imaginarse que una neurona presináptica descarga un fuerte estímulo sobre su contraparte postsináptica. En condiciones especiales, la despolarización producida en la dendrita postsináptica podría ser lo suficientemente intensa para expulsar el ion magnesio que obstruye el receptor NMDA en otras sinapsis a lo largo de esa dendrita. Si en ese preciso instante ocurre que un nuevo estímulo (un estímulo relativamente débil) libera glutamato y activa a alguno de esos receptores, ocurrirá probablemente que el receptor NMDA se activará como consecuencia de un estímulo que normalmente no lo habría activado. Cuando la potenciación a largo plazo involucra este mecanismo se habla de asociatividad.

Cooperatividad. En ocasiones, también puede inducirse el fenómeno de potenciación a largo plazo aplicando estímulos no muy fuertes a vías que confluyen en una región específica de la dendrita postsináptica. En este caso, la suma de despolarizaciones individuales puede en su conjunto generar una despolarización lo suficientemente intensa para producir potenciación a largo plazo. A esta variación se la conoce como cooperatividad y supone que las sinapsis que se activan simultáneamente cooperan para producir una despolarización lo suficientemente intensa para generar PLP. Recuerde el lector que las sinapsis pueden sumarse tanto en tiempo (sumación temporal), como en espacio (sumación espacial).

Recuadro 6-2. ¿Por qué se potencian sólo las sinapsis estimuladas?

La respuesta a este interrogante es uno de los tantos misterios que acompañan a la potenciación a largo plazo. Una posible explicación proviene de la hipotética existencia de una «ruta sináptica marcada» que permite que se identifiquen los sitios en los que deben operar los cambios moleculares que suelen acompañar a la potenciación a largo plazo. Otra posibilidad es que, como se ha observado en algunas dendritas, exista en las sinapsis estimuladas una maquinaria *in situ* que se active con la estimulación y que sea capaz de producir y usar localmente los componentes moleculares requeridos para realizar un cambio plástico duradero. Otro hecho que también podría estar implicado es que los elementos necesarios para producir el cambio plástico se distribuyan inespecíficamente en diferentes sinapsis y generen una especie de sensibilización que facilite o no la inducción de la potenciación a largo plazo en función de la actividad sináptica. Y, por último, otra posibilidad es que se combinen algunas de las propuestas anteriores, es decir, que los componentes que facilitan el cambio sináptico puedan producirse tanto en el soma como localmente y distribuirse de forma difusa a través del árbol dendrítico para luego ser capturadas y utilizadas por ciertas sinapsis previamente «marcadas».

Fases de la potenciación a largo plazo

> La potenciación a largo plazo presenta una fase temprana y una fase tardía, que incluyen la secuencia: *inducción, expresión y mantenimiento.*

Aunque se supone que los mecanismos precisos difieren en función de características como la región cerebral, el tipo de neurotransmisor y otros factores, esta secuencia ha sido ampliamente estudiada experimentalmente y, gracias a la riqueza de protocolos empleados, se conocen algunos de los mecanismos moleculares que acompañan a la potenciación a largo plazo. Se revisarán a continuación los datos de que ahora se dispone en cada uno de los eventos asociados a la potenciación a largo plazo.

Inducción. El término *inducción* hace referencia a los eventos iniciales de la potenciación a largo plazo, es decir, lo que ocurre desde que se elige y aplica un protocolo para potenciar una sinapsis, hasta que se registran los primeros cambios en la eficiencia de sinapsis estimulada. En la actualidad se dispone de una gran variedad de técnicas y protocolos capaces de inducir potenciación a largo plazo. El número de regiones cerebrales en las que es posible inducir potenciación a largo

[1] La estimulación tetánica consiste en una fuerte estimulación eléctrica de trenes de alta frecuencia (v. apartado *Inducción*).

plazo es también cada vez más amplio. Los protocolos más comunes suelen utilizar las sinapsis excitatorias que se establecen en el circuito hipocampal. En un experimento típico, se obtiene una sección o rebanada del hipocampo y se estimula y registra la actividad eléctrica en sinapsis establecidas entre las regiones CA3 y CA1, por ejemplo. La figura 6-8 ilustra la formación hipocampal. La intención es generar condiciones de estimulación que se asemejen en la medida de lo posible a las condiciones en que normalmente opera el cerebro. En general, suelen utilizarse secuencias de estímulos denominados trenes de alta frecuencia o tétanos. La tetanización típicamente dura varios segundos, se libera en frecuencias que van desde los 25 a los 400 Hz e incluye un número de estímulos que suele variar entre los 100 y los 1.000. El resultado, como es de esperar, es que la efectividad de la sinapsis estimulada aumenta. Se sabe hoy que el éxito en la inducción de la potenciación a largo plazo depende en gran medida del flujo de calcio hacia el citoplasma de la neurona postsináptica. Por mucho tiempo se pensó que ese ingreso era exclusivamente mediado por el receptor NMDA. Sin embargo, la utilización de nuevos métodos de estudio y las variaciones en los protocolos de inducción han permitido comprobar que la inducción de la potenciación a largo plazo también puede lograrse a través de la activación de otro tipo de proteínas transmembrana, entre ellas las conocidas como canales de calcio de activación lenta dependientes de voltaje (VDCC).

¿ La potenciación a largo plazo que se induce haciendo uso del receptor NMDA se conoce como potenciación a largo plazo dependiente del receptor NMDA y la que se induce haciendo uso de cualquier otro mecanismo se conoce como potenciación a largo plazo no dependiente del receptor NMDA.

Poco se sabe de la variación precisa que se requiere en la concentración de Ca^{2+} para inducir la potenciación a largo plazo y de las vías de señalización que el Ca^{2+} activa una vez que se ha producido la fluctuación. Las investigaciones más recientes han fijado su atención en un grupo de proteínas conocidas como proteínas-cinasas (capaces de regular el funcionamiento de diferentes proteínas a través del mecanismo conocido como fosforilación), cuya actividad se relaciona de manera importante con las variaciones en los niveles de Ca^{2+}. Se mencionarán a continuación las más comunes.

Proteína-cinasa dependiente de calcio y calmodulina (Ca-CamK). Dentro de este grupo de proteínas, la Ca-CamK-II es la más directamente involucrada en los procesos de plasticidad sináptica a largo plazo. Se activa en condiciones fisiológicas por iones Ca^{2+} y por otra proteína denominada calmodulina. Se le puede encontrar en abundancia en las proximidades del receptor NMDA y en la vecindad del receptor AMPA, por lo que resulta una proteína estratégicamente bien ubicada en lo referente a la potenciación a largo plazo. Con excepción de algunos protocolos en los que se ha logrado inducir la potenciación a largo plazo en preparaciones provenientes de animales en fases tempranas de su desarrollo, se ha demostrado ampliamente que la Ca-CamK-II es mediador esencial de la potenciación a largo plazo en el cerebro de mamíferos maduros.

Proteína-cinasa C (PKC). La PKC también es un importante regulador del funcionamiento de otras proteínas. La PKC incluye a un grupo de por lo menos 10 variantes o isoformas cuyo mecanismo de activación varía en función de la presencia de Ca^{2+} y diacilglicerol (DGA). Aparentemente, una isoforma atípica de la PKC conocida como PKMξ es la más directamente involucrada en la potenciación a largo plazo. La participación precisa de esta y otras isoformas en la potenciación a largo plazo guarda sin embargo importantes interrogantes. La más importante de ellas tiene que ver con su papel como mediador o modulador en la inducción o el mantenimiento de cualquiera de los tipos de potenciación a largo plazo (p. ej., dependiente o no del receptor NMDA). El hecho de que esta proteína permanezca activada durante períodos más prolongados de tiempo sugiere que su participación afecta más a las etapas posteriores de la potenciación a largo plazo que a los eventos iniciales. De igual forma, su nula respuesta farmacológica a la activación del receptor NMDA sugiere que su activación no depende directamente de este receptor y que podría requerir la intervención mediadora de receptores metabotrópicos o intervenir más directamente en la potenciación a largo plazo no dependiente del receptor NMDA.

Proteína-cinasa A (PKA). Este otro miembro de la familia de proteínas-cinasas ha sido también considerado para ocupar un papel importante en la inducción de la potenciación a largo plazo. La PKA es una holoenzima que se activa cuando los niveles de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) se elevan y, además de ser capaz de activar a otras proteínas a través del mecanismo de fosforilación, también es un importante regulador de la síntesis de proteínas debido a su capacidad para activar al factor de transcripción conocido como CREB (proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc). Aunque potencialmente su participación parece ser más importante en las fases posteriores de la potenciación a largo plazo, la PKA es también fundamental en la fase inducción de potenciación a largo plazo durante el desarrollo temprano. Asimismo, en experimentos recientes se ha demostrado que la PKA interviene indirectamente en la inducción de la potenciación a largo plazo en el cerebro adulto, coadyuvando en la activación de la Ca-CamK-II.

Otras proteínas. La lista de proteínas probablemente involucradas en la inducción de la potenciación a largo plazo se completa con otras proteínas-cinasas que incluyen a la *fosfatidilinositol-3-cinasa* y a la *tirosina-cinasa Src*. La participación de la primera de ellas parece restringirse a facilitar el tráfico de receptores AMPA (posiblemente en etapas posteriores de la potenciación a largo plazo) y la segunda parece ser importante en la modulación de la actividad del receptor NMDA durante la fase de inducción.

Expresión y mantenimiento. Gran parte del trabajo que se realiza en torno al tema de la potenciación a largo plazo se centra en el momento actual en el esclarecimiento de los mecanismos que hacen posible que el incremento inicial en la fuerza o eficiencia sináptica se vuelva más o menos estable y duradero. Está claro que tras la inducción de la potenciación a largo plazo se disparan dos procesos conceptualmente diferentes, uno que tiene que ver con el incremento funcional de la fuerza sináptica, y otro que tiene que ver con cambios más bien estructurales en la sinapsis que se estimula. Durante

los últimos años, la discusión se ha centrado en que para algunos autores los cambios responsables de este fenómeno se encuentran en el lado presináptico de la sinapsis, mientras que para otros el componente postsináptico es el responsable directo de esos cambios. Durante la última parte del debate, la balanza parece haberse inclinado hacia el lado postsináptico, por lo menos en lo referente a la expresión de la potenciación a largo plazo. En particular, los cambios observados en los receptores tipo AMPA parecen ser determinantemente necesarios para la expresión de la potenciación a largo plazo, por lo menos para la expresión dependiente del receptor NMDA. Se conocen dos cambios en torno a estos receptores. El primero de ellos implica un aumento en su número a nivel de membrana. El segundo implica un cambio en sus propiedades biofísicas que termina por incrementar su permeabilidad. El resultado es, entonces, una mejora notable en la capacidad conductiva de los sitios sinápticos que han sido expuestos al protocolo de inducción.

> La incorporación y la mejora en la capacidad conductiva de receptores tipo AMPA en los sitios sinápticos estimulados representan un factor clave en la expresión de la potenciación a largo plazo.

Se cree que el incremento en la actividad de estos receptores es regulado directamente por la ya mencionada proteína Ca-CamK-II, cuya forma autofosforilada suele movilizarse hacia los sitios de alta densidad sináptica y promover cambios tanto funcionales como estructurales en las sinapsis expuestas a estímulos tetanizantes. Una idea que ha cobrado fuerza recientemente, establece que esta y otras cinasas se mantienen persistentemente activas «abandonando» los mecanismos (segundos mensajeros generalmente) que las regulan y manteniendo en consecuencia elevada su capacidad fosforiladora sobre otros componentes importantes de la sinapsis. El mecanismo que las mantiene activas se conoce como «autofosforilación» y su papel en la plasticidad sináptica se integra en la denominada *hipótesis del cambio molecular*. La figura 6-5 ilustra este punto.

El panorama se complica, sin embargo, cuando se considera que los cambios que permiten que la eficiencia sináptica mejore inicialmente suelen mantenerse durante periodos prolongados de tiempo y posiblemente operan de manera distinta. Cabe entonces la posibilidad de que tanto presináptica como postsinápticamente ocurran cambios que involucren fenómenos como la síntesis de proteínas y modificaciones estructurales en la arquitectura dendrítica. En el caso de los receptores tipo AMPA, por ejemplo, sería necesario renovar las unidades disponibles en condiciones basales a fin de adaptar el tráfico y recambio de esos receptores a las nuevas condiciones y lograr un efecto más permanente en el tiempo.

Aun cuando han aparecido importantes evidencias con respecto al papel predominante de los elementos postsinápticos en las fases posteriores de la potenciación a largo plazo, la idea de que presinápticamente ocurre algún tipo de modificación que contribuye a la permanencia del incremento en la eficacia sináptica continúa siendo explorada.

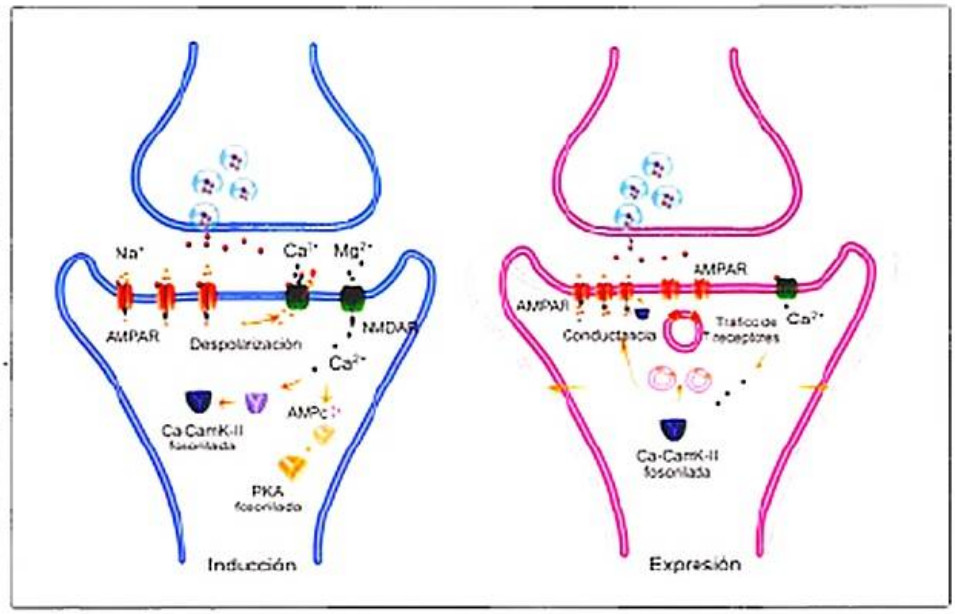


Figura 6-5. Eventos asociados a la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo involucra eventos que para fines prácticos pueden diferenciarse temporalmente. La fase de inducción hace referencia a los eventos iniciales de este proceso. Tras la estimulación de alta frecuencia, se produce una activación inicial de los receptores para glutamato tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). La consecuente despolarización activa el receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato) y facilita el ingreso de iones calcio a la dendrita de la neurona postsináptica. El incremento en los niveles de calcio activa una cascada de señales intracelulares que conducen a importantes cambios postsinápticos. Son especialmente importantes en esta fase un grupo de proteínas denominadas proteína-cinasas, particularmente, la proteína conocida como proteína-cinasa dependiente de calcio y calmodulina (Ca-CamK-II). La expresión de la potenciación a largo plazo es un evento posterior que involucra cambios en la maquinaria de procesamiento de señales a nivel postsináptico. Una vez activada, Ca-CamK-II promueve cambios cualitativos y cuantitativos en los receptores tipo AMPA. Además de incrementar la capacidad conductiva de esas proteínas, genera cambios en el tráfico de esos receptores, lo que se traduce en una mejora en la eficiencia sináptica. Algunos autores sugieren, incluso, que la espina dendrítica como tal sufre un proceso de expansión que soporta el incremento cuantitativo de proteínas membranales. AMPAR: receptor tipo AMPA; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; NMDAR: receptor NMDA.

¡ Es posible que la potenciación a largo plazo requiera de la participación de uno o varios mensajeros retrógrados que faciliten la permanencia de los cambios iniciales en la eficiencia sináptica.

Gran parte de los esfuerzos de investigación en esa dirección se han dirigido a la búsqueda de un elemento que funcione como *mensajero retrógrado* que comunique ambos lados de la unidad sináptica y promueva cambios permanentes en el lado presináptico. Inicialmente, los candidatos con más posibilidades de ocupar este sitio fueron el óxido nítrico y el ácido araquidónico; sin embargo, aún después de varios años de investigación, su confirmación definitiva en ese papel continúa pendiente. La misma suerte ha corrido la neurotrofina conocida como factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Pese a que inicialmente generó muchas expectativas por el hecho de registrar incrementos asociados a la potenciación a largo plazo, su eventual participación en ambos lados de la sinapsis durante la potenciación a largo plazo no ha quedado del todo clara. Otros candidatos son algunas moléculas de adhesión celular. Dichas proteínas son responsables de alinear o generar una especie de acomodo simétrico entre los sitios presinápticos de liberación y lo que se conoce como sitios de densidad postsináptica, a fin de hacer más eficientes los procesos de liberación-recepción-inactivación del neurotransmisor. Las moléculas de adhesión celular neural (NCAM) por su ubicación estratégica podrían desempeñar alguna importante función en el envío retrógrado de señales. Finalmente, para algunos otros investigadores, la señal retrógrada podría estar dada por la propia expansión dendrítica que suele aparecer durante las fases posteriores de la potenciación a largo plazo. De acuerdo con esta hipótesis, el lado presináptico podría tener algún tipo de sensibilidad a la fuerza mecánica que la espina dendrítica ejerce durante su proceso de expansión y modificar entonces su actividad.

¡ La potenciación a largo plazo requiere cambios en la síntesis y expresión de proteínas para su mantenimiento.

Otro aspecto que sin duda ha despertado interés en torno a las fases posteriores de la potenciación a largo plazo es el de la síntesis de proteínas. Es ampliamente aceptado el hecho de que cualquier fenómeno biológico cuya actividad se modifica permanentemente (horas, días o semanas) requiere de síntesis de proteínas para lograr el requisito de la permanencia. Con esta premisa, los investigadores del área han emprendido una apasionante búsqueda de elementos proteicos cuya actividad sintética se modifique durante las etapas tardías de la potenciación a largo plazo. Quizás las primeras evidencias a este respecto provinieron de los experimentos clásicos en que se demostró que el uso de antibióticos cuyo mecanismo de acción tiene como base el bloqueo de la síntesis de proteínas era capaz de limitar la duración del fenómeno de potenciación a no más de 6 horas. De estos experimentos se dedujo que la potenciación a largo plazo requiere de síntesis de proteínas a fin de garantizar su duración. El problema continúa siendo –además del ya abordado al mencionar la hipótesis de la marca sináptica– la identificación de esas proteínas, la secuencia en que se sintetizan y, sobre todo, su papel en la secuencia de eventos que subyacen a la potenciación. Para hacer referencia a estos elementos se ha recurrido al término de proteínas asociadas a la plasticidad, y se calcula que dicho grupo podría estar integrado por varios centenares, desde protooncogenes hasta factores de transcripción y genes estructurales, con participación directa tanto en la presinapsis como en la postsinapsis. De acuerdo con los datos más recientes, la señal inicial para encender la actividad sintética podría estar dada por moléculas de señalización, entre las que se incluyen PKA, Ca-CamK-IV y MAPK (proteínas-cinasas activadas por mitógenos). Estas proteínas, a su vez, activarían el factor de transcripción CREB, o los conocidos como genes de activación temprana (*zif-218, c-fos, c-jun, jun B* o la subunidad alfa de la PK-II, entre otros). Entre los productos de los genes que se activan inicialmente se encuentran algunos que funcionan como factores de transcripción para otros genes. Viene entonces una segunda oleada de síntesis de proteínas, a su vez más específicamente dirigida a la actividad sináptica local. Muchas proteínas pueden entonces intervenir en este punto y nombrarlas resultaría complicado. Un ejemplo de este tipo de actividad es la regulación de la expresión de la proteína conocida como Arc. Esta proteína es un componente citoplasmático, comúnmente ubicado en la densidad postsináptica, que interviene en varias vías de señalización y se activa por efecto del factor de transcripción CREB. Los cambios en su actividad sintética se traducen en cambios en el tráfico de receptores tipo AMPA y, en consecuencia, contribuyen determinantemente al el proceso de modificación de la eficacia sináptica.

› El hecho de que recientemente se haya demostrado la existencia de un fenómeno de síntesis de proteínas *in situ*, es decir, en la dendrita (contrariamente a la creencia clásica de que sólo el soma sintetizaba proteínas asociadas a la plasticidad), abre la posibilidad de que por lo menos una parte del proceso de estabilización de la potenciación a largo plazo dependa de la síntesis local de proteínas.

¡ La potenciación a largo plazo también podría estar acompañada por cambios en las características morfológicas de las espinas dendríticas en su fase tardía.

Además de las alteraciones funcionales a las que se ha hecho referencia, debe considerarse que la estructura sináptica, en particular el citoesqueleto y la espina dendrítica, puede modificar su forma o su número tras un periodo de estimulación tetanizante. La dendrita, como ya se ha mencionado, es un elemento morfológico clave para el establecimiento de contactos excitatorios entre neuronas al interior del sistema nervioso. Las protrusiones o espinas dendríticas constituyen en sí mismas una entidad altamente dinámica: mientras algunas pueden permanecer estructuralmente idénticas durante grandes periodos de tiempo, otras pueden modificar su forma en periodos relativamente cortos e incluso aparecer y

desaparecer bajo ciertas condiciones. Gran parte de ese dinamismo obedece a la notable capacidad que el citoesqueleto que las integra posee para transformarse. El citoesqueleto que da forma a las espinas dendríticas es rico en filamentos de actina, un tipo de filamentos que está continuamente en proceso de ensamblaje y desensamblaje. Los cambios estructurales postsinápticos más frecuentemente informados en asociación a la potenciación a largo plazo son: crecimiento de nuevas espinas dendríticas, ensanchamiento de las espinas ya existentes incluyendo sus zonas de densidad postsináptica, y división de una espina o densidad postsináptica sencilla en dos unidades funcionales distintas. De acuerdo con los datos más actuales, la remodelación estructural no necesariamente sigue a la remodelación funcional, y ambos procesos podrían ocurrir paralelamente o incluso de manera independiente. Los elementos del citoesqueleto denominados F-actina y G-actina han ganado desde hace ya varios años un papel muy importante en lo referente a la remodelación estructural. El uso de técnicas microscópicas de alta resolución, de las que se dispone actualmente, ha permitido demostrar que los pequeños filamentos de F-actina que integran de manera importante el citoesqueleto en las porciones dendríticas cambian su patrón de polimerización (ya sea incrementado el número de polímeros o inhibiendo la despolimerización) durante la potenciación a largo plazo. Dicha actividad se traduce en un observable efecto de expansión de la espina como tal. Es importante señalar, sin embargo, que la sola plasticidad estructural no es suficiente para producir potenciación a largo plazo, es decir, aun cuando hay evidencias que indican que la plasticidad funcional (síntesis y tráfico de proteínas) y la plasticidad estructural (remodelación dendrítica) tienen mecanismos independientes, terminan siendo procesos interdependientes cuando se habla de potenciación a largo plazo. La figura 6-6 ilustra este tema (v. Recuadro 6-3).

Depresión sináptica a largo plazo

La depresión a largo plazo es otro fenómeno estrechamente ligado al tema de la plasticidad sináptica. El interés en la comprensión del fenómeno de depresión a largo plazo comenzó cuando se observó que algunas sinapsis disminuían su eficacia sináptica en respuesta a un tipo particular de estimulación. Muy pronto en el estudio del fenómeno se observó que la depresión a largo plazo se presentaba en sinapsis excitatorias del hipocampo, que podía ser inducida por estimulación de baja frecuencia (0,5-3 Hz) y que su inducción requería la activación de receptores NMDA. Por lo menos, existen en la actualidad dos formas bien caracterizadas de depresión a largo plazo: la depresión a largo plazo dependiente del receptor NMDA y la depresión a largo plazo dependiente del receptor mGluR. Se cree que la depresión a largo plazo podría ser un fenómeno que afecta a todas las sinapsis excitatorias del sistema nervioso. Si bien las formas mejor caracterizadas

> Debido a la amplia variedad de regiones y eventos asociados a la depresión a largo plazo, algunos autores suponen que el fenómeno podría estar implicado no sólo en la fisiología del funcionamiento cognitivo como tradicionalmente se ha creído, sino también en el curso de trastornos, como el caso de la demencia tipo Alzheimer y la adicción a algunas drogas.

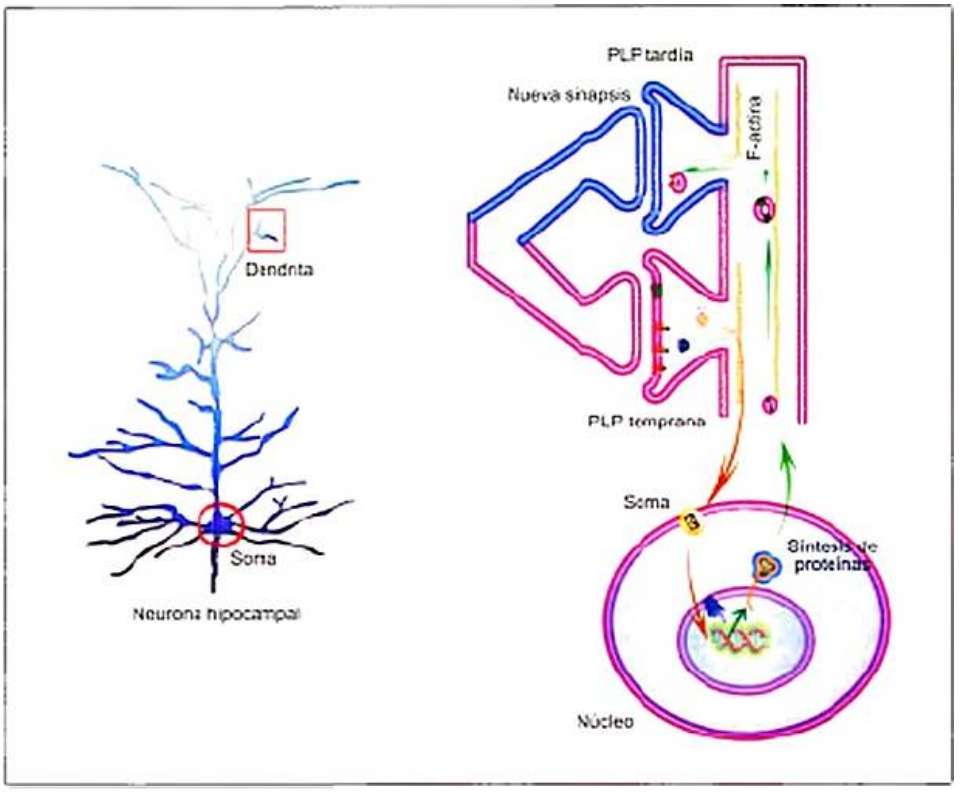


Figura 6-6. Cambios estructurales asociados a la potenciación de largo plazo. La fase tardía de la potenciación a largo plazo supone dos procesos intrínsecamente vinculados: síntesis de proteínas y formación de nuevas sinapsis. El ingreso de calcio al interior de la dendrita activa una cascada de señalización que culmina en la activación de la maquinaria de síntesis de proteínas ubicada en el núcleo de la neurona (aunque algunos autores postulan la existencia de una maquinaria *in situ*, es decir, en la dendrita). El citoesqueleto desempeña un papel importante en la remodelación estructural que acompaña a la potenciación a largo plazo en su fase tardía. Los filamentos de actina (F-actina) entran en un proceso de polimerización y despolimerización que favorecen tanto la expansión de la espina como la formación de un nuevo sitio sináptico. PLP: potenciación a largo plazo.

Recuadro 6-3. Sinapsis silentes y plasticidad

En el cerebro de varias especies se ha comprobado la existencia de un tipo peculiar de conexiones sinápticas, aparentemente no funcionales, a las que se ha otorgado el nombre de *sinapsis silentes*. Tal tipo de sinapsis ha despertado especial atención en el tema de la plasticidad a partir del hallazgo reciente de que, en el hipocampo, estas sinapsis sólo expresan el receptor NMDA y no el receptor AMPA como en el resto de las sinapsis. El hecho de que sólo expresen el receptor NMDA implica que responden a las variaciones de voltaje como lo haría una célula bien provista de receptores tipo AMPA y, en consecuencia, permanece silente. El abandono de ese estado podría ocurrir en este tipo de sinapsis, si por algún mecanismo lograran incorporar receptores tipo AMPA funcionales. Dicho mecanismo podría estar basado en la actividad, es decir, en el uso, como ocurre en las formas de plasticidad sináptica que se han estudiado en este capítulo. Esta hipótesis fue confirmada hace algunos años, al observarse que las sinapsis silentes tienden a volverse funcionales tras la inducción de la potenciación a largo plazo. Incluso, la aparición de estos datos ha reavivado la controversia referente al papel que desempeñan tanto los elementos presinápticos como los postsinápticos en las diferentes formas de plasticidad sináptica a largo plazo. Es decir, existen, por una parte, argumentos que suponen que el rescate de las sinapsis silentes mediante protocolos de inducción de potenciación a largo plazo podría deberse más a un incremento presináptico en la liberación de glutamato, y, por otra parte, aquellos que sostienen que estas sinapsis se vuelven funcionales gracias a un aumento postsináptico en la capacidad de respuesta al glutamato. En los últimos se han realizado diversos experimentos cuyos resultados han sido interpretados a favor del papel predominante tanto del elemento presináptico como del postsináptico. Sin embargo, y pese a los esfuerzos realizados, la controversia continuará siendo objeto de intensa investigación durante los próximos años.

son las que ocurren en el hipocampo y el cerebelo, la depresión a largo plazo ha sido demostrada y hasta cierto punto caracterizada en regiones como el cuerpo estriado, la corteza visual, la corteza prefrontal y la corteza perirrinal (v. Recuadro 6-4).

Tipos de depresión sináptica a largo plazo

La *depresión a largo plazo homosináptica* se apega al planteamiento hebbiano de la dependencia de la actividad e implica que los cambios que producen la disminución en la eficacia sináptica ocurren en la misma sinapsis que ha sido estimulada. La *depresión a largo plazo heterosináptica*, por su parte, ocurre en sinapsis que no han sido estimuladas o que permanecen inactivas. La disminución en la eficacia sináptica es en este caso independiente de la actividad tanto del componente

¡ Dado que gran parte de los estudios realizados en torno a la depresión a largo plazo han asociado este fenómeno a los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria, comúnmente se la clasifica tomando como referencia la regla de aprendizaje a la que sigue: hebbiana o no hebbiana. Así, la depresión a largo plazo puede ser homosináptica (hebbiana) o heterosináptica (no hebbiana).

Recuadro 6-4. Plasticidad dependiente del tiempo de la espiga presináptica y postsináptica

Tal como lo hemos ya mencionado siguiendo a Donald Hebb en su postulado, las sinapsis incrementan su eficacia cuando las neuronas conectadas son activadas simultáneamente o en una secuencia rápida. Más recientemente, a este planteamiento se ha sumado la idea de que la asociación entre la actividad pre y postsináptica puede generar potenciación a largo plazo (PLP) o depresión a largo plazo (DLP) dependiendo del orden y el tiempo entre los potenciales de acción o espigas pre y postsinápticos. Este fenómeno es denominado «Plasticidad dependiente del tiempo de la espiga presináptica y postsináptica» o «Spike Timing Dependent Plasticity (STDP)». El orden y el intervalo temporal entre las espigas se suma a la frecuencia de disparo, la cooperatividad sináptica y la despolarización como factores determinantes en la inducción de la plasticidad. Hemos establecido ya que en general, la estimulación de alta frecuencia conduce a PLP y que la estimulación de baja frecuencia conduce a DLP. A nivel postsináptico, suponemos que las corrientes de calcio (mediadas por ejemplo por el receptor NMDA) determinan el signo del fenómeno plástico (las corrientes mas grandes conducen a potenciación mientras que las mas pequeñas conducen a depresión). Ahora bien, a partir de que se hizo posible controlar el intervalo de tiempo y el orden entre las espigas pre y postsinápticas se demostró que el patrón temporal de las espigas determina y gobierna varias formas de plasticidad. Atendiendo a esto, pueden distinguirse al menos tres diferentes patrones. La STDP Canónica es una forma bidireccional y apegada al orden. La STPD Hebbiana se apega al postulado que le da nombre (las sinapsis con actividad directa se fortalecen, las sinapsis sin actividad directa se debilitan). La PLP se produce cuando las espigas presinápticas preceden a las espigas postsinápticas en un intervalo de 0-20ms. La DLP se produce cuando la espiga postsináptica precede a la pre en un intervalo de entre los 0-20 y los 100ms. Este patrón se ha observado en sinapsis excitatorias de la neocorteza, neuronas piramidales del hipocampo, núcleos auditivos de la base del cerebro y algunas sinapsis inhibitorias. La STDP Anti-Hebbiana sigue un patrón opuesto al anterior. Es decir, cuando la espiga presináptica precede a la postsináptica lo que se produce es DLP. Este fenómeno se ha observado en sinapsis excitatorias del estriado, interneuronas colinérgicas y células piramidales de la corteza somatosensorial. Un experimento muy reciente ha considerado la variable del desarrollo en este tipo de protocolos y tras estimular neuronas corticales de la capa 4 que sinaptan con neuronas de las capas 2 y 3 en roedores de 3 semanas de edad, ha demostrado que la presentación de un grupo de 3 espigas presinápticas seguidas (en un intervalo de tiempo restringido) de una sola espiga presináptica produce una fuerte depresión de esas sinapsis. En ese caso especial, se ha logrado producir DLP con independencia de señales postsinápticas o de señales provenientes de los astrocitos.

postsináptico como del elemento presináptico y es más bien resultado de la actividad de otras aferencias convergentes. La plasticidad heterosináptica es por esta razón también conocida plasticidad *antihebbiana*. Tal fenómeno es una peculiaridad de la depresión a largo plazo que no se observa en la potenciación a largo plazo, debido a que tradicionalmente se ha creído que esta última no ocurre en ausencia de actividad presináptica directa. De hecho, la plasticidad heterosináptica fue la primera forma de depresión a largo plazo que se encontró en el hipocampo después de que en un experimento se observara que un estímulo diseñado originalmente para producir potenciación a largo plazo en una vía sináptica terminó por producir depresión a largo plazo en una vía no estimulada. Poco después de este hallazgo se demostró por primera vez la depresión a largo plazo homosináptica, tras observarse que la estimulación de una sinapsis –previamente potenciada– con estímulos de baja frecuencia (1-5 Hz) revertía el proceso de potenciación. A esta forma de plasticidad homosináptica se la conoce como despotenciación.

> *La depresión a largo plazo asociativa* es una variación de la depresión a largo plazo que se induce mediante el apareamiento asincrónico de las actividades presináptica y postsináptica. Se considera que la depresión a largo plazo asociativa es homosináptica, pero con la diferencia de que en este tipo de depresión a largo plazo la actividad postsináptica es aportada por aferentes vecinas, activadas de manera conjunta o alternada con una segunda aferencia. Es decir, la depresión a largo plazo asociativa correlaciona la activación de la neurona postsináptica y el disparo de la neurona presináptica.
>
> El término *despotenciación* se utiliza cuando en una sinapsis previamente potenciada se aplica una serie de estímulos de baja frecuencia y, como consecuencia de ello, la eficacia sináptica regresa a los niveles basales registrados antes del tétanos inicial. La despotenciación, aparentemente, sólo puede ser inducida en una sinapsis recién potenciada si la estimulación de baja frecuencia se aplica antes de los 10 minutos de inducida la potenciación a largo plazo.

Fases de la depresión sináptica a largo plazo

> La depresión a largo plazo, como la potenciación a largo plazo, incluye la secuencia temporal *inducción, expresión y mantenimiento*.

Considerando que muchos de los mecanismos subyacentes a la depresión a largo plazo son compartidos y han sido ya abordados en el apartado de la potenciación a largo plazo, se hará mención en este apartado de los aspectos más estrictamente vinculados a la depresión a largo plazo.

Inducción. Los protocolos para inducir depresión a largo plazo también varían de acuerdo con la región en que se desee inducir el fenómeno. Lo más común es inducirla mediante la aplicación de varios cientos de pulsos (600-900) de baja frecuencia (1-5 Hz), aunque ocasionalmente pueden requerirse trenes de alta frecuencia. Como es de suponer, la inducción óptima de la depresión a largo plazo depende de factores como el período de desarrollo y la región cerebral que se ha de inducir. Al parecer, los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la depresión a largo plazo guardan alguna semejanza con los de la potenciación a largo plazo. En el caso de la depresión a largo plazo dependiente del receptor NMDA, la inducción típica involucra la activación del receptor NMDA, el flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la parte postsináptica y la modulación de una cascada de señalización que involucra algunas fosfatasas. Es de suponerse que el flujo de Ca^{2+} que produce DLP no es el mismo que el que produce PLP. En el caso de la DLP, suponemos que la membrana postsináptica solo está despolarizada débilmente y que el receptor NMDA continúa bloqueado parcialmente por el ion Mg. En consecuencia, el flujo o goteo de Ca^{2+} es mucho menor que el que ocurre cuando el receptor está totalmente activado. Entre las proteínas sensibles a Ca^{2+} que han sido propuestas como mediadores clave de la depresión a largo plazo, se encuentran la proteína fosfatasa 1, la PKC y la PKA. Contrariamente a lo que ocurre en el caso de la potenciación, la base de la depresión podría estar no en la fosforilación sino en la desfosforilación selectiva de estas proteínas y su movilización estratégica hacia compartimentos subcelulares específicos. Aunque la inducción de depresión a largo plazo a través del receptor NMDA es también la forma más estudiada, es claro que el requisito indispensable del flujo de Ca^{2+} puede ocurrir por otros mecanismos. Dentro de estos mecanismos, pueden mencionarse el ingreso mediado por los canales de calcio operados por voltaje (VGCC, *voltage gated calcium cannel*) y el incremento intracelular de Ca^{2+} facilitado por mGluR. Incluso, se sabe que la depresión a largo plazo puede ser modulada en varias regiones cerebrales por otros neurotransmisores, entre los que se incluyen serotonina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina.

Expresión y mantenimiento. La depresión a largo plazo también involucra cambios en la distribución, la cantidad o las propiedades biofísicas de los receptores tipo AMPA. Como es sabido, los receptores AMPA están formados por cuatro tipos de subunidad (GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4). La diferencia más importante entre las diferentes subunidades reside en la secuencia de aminoácidos del carboxilo terminal (intracitoplasmático), que a su vez determina el tipo de interacción que el receptor tendrá con las proteínas de la densidad postsináptica. Así, los receptores pueden ser fosforilados diferencialmente por proteínas distintas ubicadas en su cercanía. En el caso de la depresión a largo plazo, un aminoácido en particular (Ser-845) es desfosforilado selectivamente por la PKA y, como consecuencia, la probabilidad de apertura del canal asociado al receptor AMPA se reduce, disminuyendo entonces la capacidad conductiva de la membrana. La permanencia en el tiempo de la depresión sináptica involucra, como es de esperarse, más eventos que la mera fosforilación de receptores. A menudo, los cambios en la fosforilación se acompañan de un cambio a la baja en el número de esas proteínas. El mecanismo que permite que el número de receptores AMPA en la membrana postsináptica disminuya parece ser la endocitosis. La interacción del dominio carboxilo terminal del receptor AMPA con proteínas del lado intracelular promueve su internaliza-

ción y redistribución hacia compartimentos dentro de la neurona. Dicho proceso también involucra la subunidad GluR2 y es promovido por un complejo proteico denominado AP2.

La depresión a largo plazo involucra además cambios en el funcionamiento y la síntesis de otras proteínas. La estabilidad de los cambios descritos en el caso del receptor AMPA debe corresponderse con la actividad de proteínas que no sólo los promuevan sino que los mantengan. Se ha demostrado que una proteína de la densidad postsináptica denominada PSD-95 se degrada en las fases posteriores de la depresión a largo plazo. Lo interesante de este hallazgo es que esa proteína parece pertenecer a una familia cuya función es de especial trascendencia en el tráfico de receptores AMPA. Actúa como una especie de «guarda lugar» que regula el tránsito de esos elementos. Así, el incremento en la cantidad de este tipo de proteínas conduciría a potenciación a largo plazo, mientras que una menor disponibilidad conduciría a depresión a largo plazo (v. Recuadro 6-5).

PLASTICIDAD CELULAR

Neurogénesis en la edad adulta y plasticidad cerebral

El viejo dogma que dominó la ciencia durante la mayor parte del siglo pasado en torno a la capacidad del cerebro adulto para generar nuevas neuronas ha sido abandonado gracias a una abrumadora cantidad de evidencias que demuestran no sólo que el cerebro de los mamíferos continúa produciendo neuronas en la vida adulta, sino que lo hace en sitios y condiciones cruciales para el adecuado funcionamiento cognitivo.

Pese a que el conocimiento de los mecanismos y regiones cerebrales asociados a la neurogénesis dentro del cerebro se amplía cada vez más, el hipocampo continúa siendo el sitio más atractivo para su estudio desde el punto de vista de la plasticidad. El hipocampo, como es sabido, guarda una estrecha relación con funciones cognitivas del más alto nivel (v. Recuadro 6-6). Tal es el caso del aprendizaje y la memoria, aspectos que trataremos con profusión en los capítulos 16 y 17.

Uno de los hechos que de manera determinante han atraído la atención hacia este tema es el dato de que muchas de las células nuevas que se generan en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo migran radialmente distancias relativamente cortas y se integran en el circuito neuronal de la circunvolución dentada como células granulares excitatorias. Dicha integración resulta un tema crucial que hace suponer que se involucran en las funciones en las que normalmente interviene el hipocampo, incluyendo por supuesto, algunas formas de aprendizaje y memoria. La figura 6-7 ilustra el fenómeno de la neurogénesis hipocampal.

Recuadro 6-6. Circunvolución dentada del hipocampo

Anatómicamente, ocupa una posición estratégica en el circuito hipocampal. Recibe múltiples aferencias tanto de estructuras corticales como subcorticales. Su fuente de aferencias más importante es la conocida como vía perforante. La vía perforante nace en la corteza entorrinal y se divide en vía perforante medial –que procesa información espacial– y vía perforante lateral, que procesa información no espacial. La circunvolución dentada recibe además aferencias de estructuras subcorticales como el *septum*, el hipotálamo y varios núcleos monoaminérgicos ubicados en la base del cerebro. Aunque su función específica en el procesamiento de información no está del todo definida, se sabe, gracias a estudios de lesión, que la circunvolución dentada es indispensable para la adecuada formación de la memoria espacial y asociativa en sus diferentes fases (codificación, consolidación y recuperación). Más aun, su funcionamiento íntegro es también indispensable en la detección de configuraciones espaciales novedosas y en la creación de trazas de memoria distintas a partir de patrones muy similares. La figura 6-8 ilustra el circuito hipocampal.

Recuadro 6-5. Importancia de los endocannabinoides en la depresión a largo plazo

Una mención especial merecen los endocannabinoides en el tema de la plasticidad sináptica en general y de la depresión a largo plazo en particular. Los más conocidos son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol. El influjo de Ca^{2+} hacia el interior de la porción postsináptica produce la liberación de estas moléculas desde la membrana postsináptica hacia su contraparte presináptica. Esta señal retrógrada podría ser, en opinión de varios investigadores, la señal que vincula ambos lados de la sinapsis en la depresión a largo plazo, puesto que al ser recibida por el receptor presináptico podría inhibir de manera duradera la liberación presináptica del transmisor.

Tanto la anandamida como el 2-araquidonilglicerol, son moléculas señalizadoras lipídicas formadas a partir de precursores fosfolipídicos que actúan normalmente como mensajeros retrógrados y cuyo receptor principal en el sistema nervioso (CB1) se encuentra predominantemente en terminales axónicos presinápticos de neuronas glutamatérgicas y GABA-érgicas. En el hipocampo y el cerebelo, ha sido demostrado que la liberación de endocannabinoides por las neuronas postsinápticas produce un efecto de depresión sobre sinapsis GABA-érgicas y glutamatérgicas:

- Supresión de inhibición inducida por despolarización: se conoce de esta manera al fenómeno que se observa cuando se reduce la inhibición mediada por GABA por efecto de los cannabinoides.
- Supresión de la excitación inducida por despolarización: se conoce así al fenómeno que se observa cuando el resultado de la presencia de los cannabinoides es una reducción de la excitación inducida por glutamato.

En otras regiones cerebrales han sido recientemente informadas formas «atípicas» de depresión a largo plazo. En una región conocida como cuerpo estriado se ha observado un tipo de depresión a largo plazo que, además de depender de la liberación postsináptica de endocannabinoides y su posterior unión al receptor presináptico CB1, requiere la activación postsináptica de un tipo de receptor metabotrópico para glutamato conocido como mGluR tipo I. En la corteza visual, por su parte, se presenta un tipo peculiar de depresión a largo plazo en el que, además de la liberación de endocannabinoides y su efecto sobre el receptor presináptico, se requiere la activación del receptor también presináptico tipo NMDA.

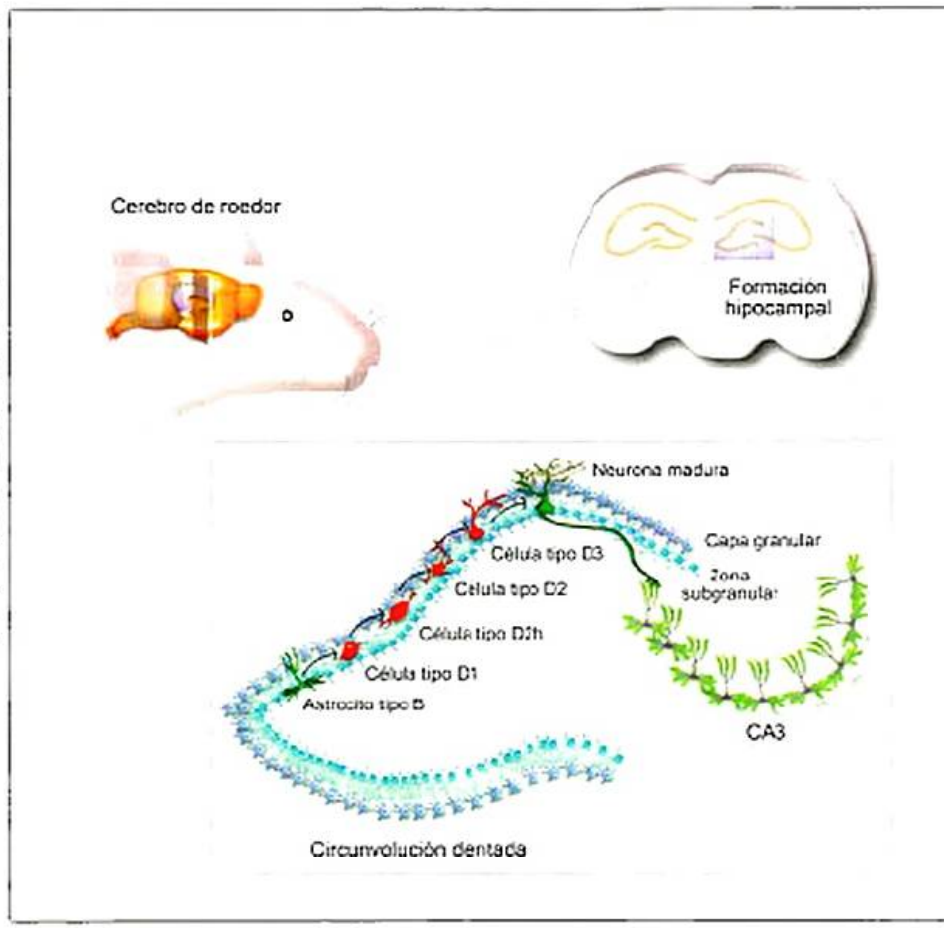


Figura 6-7. Neurogénesis hipocampal en el cerebro de roedor adulto. El hipocampo del cerebro adulto posee células con capacidad proliferativa. La circunvolución dentada del hipocampo, además de ser un importante componente del circuito hipocampal, es un importante sitio neurogénico. La capa subgranular conserva precursores de células granulares que se dividen y originan nuevas células. Se cree que las neuronas que nacen en ese sitio neurogénico se integran al circuito trisináptico y adquieren propiedades de células madura en aproximadamente 2 meses. La fuerte asociación entre el hipocampo y algunas funciones cognitivas ha atraído enormemente la atención de los investigadores hacia la relación entre neurogénesis hipocampal y plasticidad neuronal.

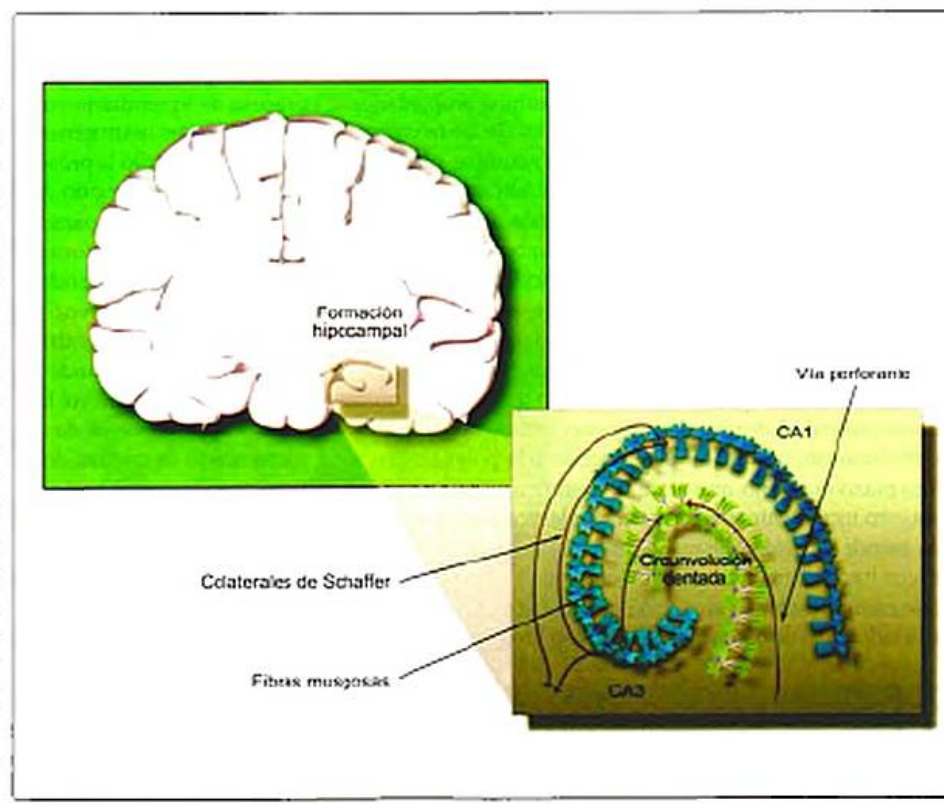


Figura 6-8. Circuito hipocampal en el cerebro humano. El componente neuronal de la formación hipocampal es conocido como *circuito neuronal trisináptico*. Recibe aferencias de una o más de las cortezas de asociación que sintetizan la información de los diferentes canales sensoriales. La información de estas estructuras es llevada en serie a las cortezas parahipocampal y perirrinal, para luego ser reunida en la corteza entorrinal. De esta última es llevada a la circunvolución dentada a través de la vía perforante. La vía de las fibras musgosas lleva esa información a la zona CA3, que se proyecta luego hacia CA1 por las colaterales de Schaffer. Se dirige finalmente al subículo y la información regresa a la corteza entorrinal. El circuito se retroalimenta, teniendo a la corteza entorrinal como principal fuente de aferencias y eferencias.

Así como el aprendizaje y la memoria son procesos complejos que agrupan una serie de subprocesos bien diferenciados, el avance en los estudios sobre la neurogénesis ha permitido establecer una serie de características de este proceso que deben tomarse en cuenta a propósito de la plasticidad y la cognición.

La neurogénesis no sólo involucra al nacimiento de una célula en una región determinada del cerebro. Al nacimiento de una neurona en el cerebro adulto le sigue un proceso que incluye por lo menos los aspectos de supervivencia, diferenciación, migración e integración en un ambiente celular con funciones específicas.

Las neuronas que aparecen en el circuito hipocampal adulto no nacen de cualquier otra neurona. Provienen de una población peculiar con capacidad proliferativa que reside en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo. Las nuevas neuronas son, en el momento de su nacimiento, completamente distintas a las neuronas maduras. Se calcula que en el cerebro del roedor, por ejemplo, alrededor de un 50% de las células hijas mueren a los pocos de días de su nacimiento; la mayoría de las que sobreviven entran luego en un proceso de maduración que las lleva a diferenciarse hacia neuronas granulares que se integran al circuito hipocampal. En principio, las neuronas recién nacidas en la región subgranular son funcionalmente silentes, es decir, no tienen conexiones con otras neuronas ni son capaces de producir, integrar y conducir impulsos nerviosos adecuadamente. Durante el transcurso de las primeras semanas puede observarse, sin embargo, un árbol dendrítico que crece con rapidez, además de proyecciones axonales que se dirigen hacia la región CA3. El desarrollo fisiológico de las células nuevas presenta, a su vez, un gran avance durante las primeras semanas en lo que respecta a propiedades básicas como el umbral de activación, la resistencia y la capacitancia de la membrana. Aparentemente, es necesario el paso de un par de meses para que la nueva neurona, en el caso del roedor, exhiba propiedades morfológicas y fisiológicas semejantes a las de las neuronas maduras. Sin embargo, a diferencia de las neuronas maduras, éstas suelen ser considerablemente más plásticas.

La neurogénesis adulta ha sido vinculada a la plasticidad no sólo por el hecho revelador de que ambos son fenómenos cuya expresión es peculiarmente coincidente en el hipocampo. Es también relevante el hecho de que bajo algunas condiciones, la neurogénesis del cerebro adulto y el fenómeno de potenciación a largo plazo se regulan mutuamente. Experimentalmente, ha quedado demostrado que las neuronas nuevas presentan, durante las primeras semanas de su etapa de maduración, un umbral de inducción a la potenciación a largo plazo más bajo que el de las neuronas maduras. Este supuesto incremento en la capacidad plástica parece deberse a la menor capacidad de respuesta que las neuronas nuevas poseen hacia la inhibición GABA-érgica que, como es sabido, suele contrarrestar a la excitación glutamatérgica responsable de la inducción de potenciación a largo plazo.

La neurogénesis hipocampal, la potenciación a largo plazo y los procesos de aprendizaje y memoria son fenómenos que se influyen bidireccionalmente.

La relación entre neurogénesis y potenciación a largo plazo ha quedado también confirmada al demostrarse que la destrucción de las nuevas células a través de protocolos de radiación inhibe la potenciación a largo plazo en la circunvolución dentada. Esto significa que, de alguna forma, la neurogénesis del cerebro adulto contribuye a una adecuada expresión de la plasticidad sináptica a largo plazo. Lo opuesto también puede ocurrir: la potenciación a largo plazo también puede modificar el curso de la neurogénesis. Otra serie de experimentos ha demostrado que la inducción de potenciación a largo plazo estimulando la vía perforante es capaz de incrementar la proliferación y supervivencia de las neuronas en la circunvolución dentada. De igual forma, se ha podido comprobar que estas nuevas neuronas son capaces de activar algunos de los genes asociados a la plasticidad sináptica (genes de activación temprana como *c-fos*, *arc* y *zif268*) cuando los sujetos (en este caso, roedores) son entrenados en tareas cuya solución requiere la actividad del hipocampo. Si bien es cierto que la activación de esos genes puede deberse a gran cantidad de factores no necesariamente relacionados con el fenómeno de la plasticidad, vistos en su conjunto, los datos que han aparecido en las más recientes investigaciones apoyan de manera firme la idea no sólo de la importancia de la neurogénesis en la plasticidad hipocampal, sino de la posible interdependencia entre ambos fenómenos.

La primera demostración de que la neurogénesis está de alguna forma involucrada en los procesos de aprendizaje y memoria apareció apenas iniciado el siglo XXI. Se realizaron luego numerosos experimentos que, sin bien no han terminado por esclarecer la relación precisa entre la neurogénesis y la memoria, sí han ido consolidando cada vez más la idea de que esa relación existe. Una de las grandes conclusiones que pueden extraerse de la investigación en torno a este tema es el hecho de que la relación es bidireccional. Es decir, mientras por una parte es de esperar que la neurogénesis influya sobre el aprendizaje o la memoria, también es factible que el proceso de aprendizaje como tal influya sobre el fenómeno conocido como neurogénesis. Existen entonces claras evidencias de que no sólo la proliferación y el nacimiento de nuevas neuronas en esta región están influidos por el aprendizaje: el uso de diferentes paradigmas experimentales diseñados para evaluar algunas formas de aprendizaje que involucran el hipocampo ha permitido comprobar que aspectos como la supervivencia, la diferenciación e incluso la formación de la estructura del árbol dendrítico de esas neuronas se ven fuertemente influidos cuando los sujetos reciben algún tipo de entrenamiento cognitivo. La participación de las nuevas neuronas en los procesos de aprendizaje y memoria es, por su parte, objeto de un gran debate. Gran parte de la controversia tiene que ver con el hecho de que, siendo neuronas nuevas y teniendo propiedades fisiológicamente distintas a las neuronas maduras, su importancia en las funciones cognitivas es difícil de establecer. Más aun, atribuir a esas neuronas un papel específico en alguna de las fases que integran los procesos de aprendizaje (adquisición, consolidación o recuperación) es en el momento actual muy poco probable, por no decir imposible. Sin descartar del todo algún papel de estas células en la adquisición de información, los autores más arriesgados sugieren que su importancia estaría centrada en los procesos de consolidación y recuperación de la información. Dado que al-

gunas hipótesis sobre el funcionamiento hipocampal postulan que, con el tiempo, por lo menos parte de la información que adquiere el hipocampo se transfiere hacia diferentes espacios en la corteza cerebral en donde se consolida de manera definitiva, una de las posibilidades es entonces que estas nuevas neuronas faciliten esa transferencia; un posible mecanismo sería la modulación negativa del circuito hipocampal, ya sea compitiendo con las neuronas maduras por el *input* excitatorio o bien activando a interneuronas inhibitorias a fin de generar una menor dependencia del procesamiento de información hacia las neuronas maduras. Es posible finalmente que de acuerdo a lo que un reciente experimento ha sugerido, las nuevas neuronas tengan una participación diferenciada en el proceso de memoria espacial. Las neuronas jóvenes podrían de alguna forma estar mas involucradas en un subproceso específico (hacer distinciones entre experiencias similares para distinguir patrones por ejemplo), mientras que las células más viejas lo harían en otro subproceso (la compleción de patrones para facilitar la recuperación de la información por ejemplo).

Células gliales: importancia en la plasticidad y la cognición

Tal como se vio en el Recuadro 2-1, las células gliales han irrumpido con gran fuerza en el campo de la plasticidad cerebral. Su inclusión en este escenario ha sido facilitada por el abandono de la visión clásica de la glía como un tejido cuya función central, en el mejor de los casos, era la de sostén. La primera descripción acerca de estas poblaciones celulares hecha por Virchow en 1846, en la que consideraba a la glía como una especie de tejido conectivo o pegamento, es una clara muestra de la visión que hasta hace poco se tenía acerca de las células gliales. Hoy en día se sabe que estas células, además de constituir un elemento que «sostiene» a las neuronas, se involucran de manera muy dinámica en prácticamente todas las funciones cerebrales. Un ejemplo de esa versatilidad es su participación en funciones como el desarrollo cerebral, la homeostasis, la regeneración nerviosa, la respuesta inmunitaria, la función hormonal y –de especial relevancia para este capítulo– la cognición y la transmisión sináptica.

> Si se analiza la proporción glía-neurona en algunos nematodos, por ejemplo, se observa que las neuronas superan en cantidad a las células gliales. Si la proporción glía-neurona se analiza, por el contrario, en un ser humano aparece un dato por demás interesante; en éste la proporción parece invertirse a favor de la glía, particularmente en regiones estrechamente vinculadas a la cognición.

Los datos que sustentan la importancia de la glía en el funcionamiento del cerebro en general, y de la plasticidad en particular, no son sólo cuantitativos. Se dispone en la actualidad de un considerable acervo de información que permite incluir a la glía como elemento imprescindible para la plasticidad. Aunque el término glía incluye a un grupo estructural y funcionalmente heterogéneo de estirpes celulares, la gran mayoría de los datos referidos en este apartado harán referencia al tipo particular conocido como *astrocitos*, una estirpe cuya participación en los temas de plasticidad y cognición se ha vuelto de lo más importante en la bibliografía especializada durante los últimos años. La figura 6-9 ilustra los principales tipos gliales.

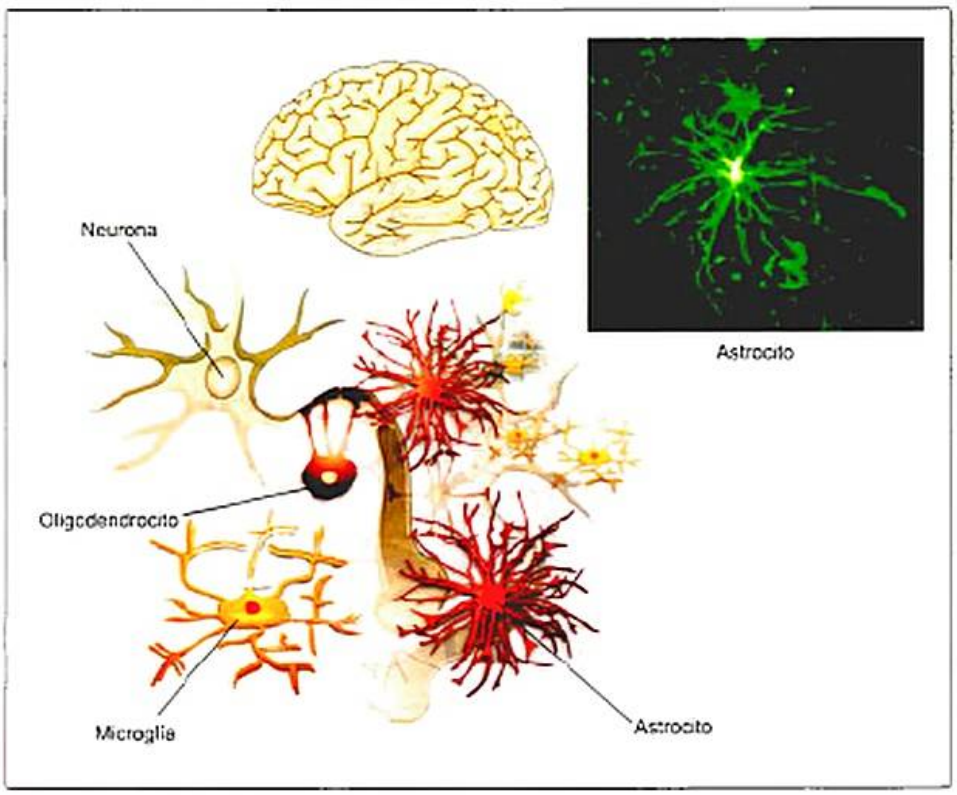


Figura 6-9. Principales tipos celulares en el sistema nervioso central. Además de las neuronas, el cerebro incluye otro componente celular conocido como neuroglia. El componente glial incluye a su vez varios tipos celulares que de modo general pueden agruparse en: macroglia, de origen ectodérmico (astrocitos, oligodendrocitos y epindemocitos), y microglia, de origen mesodérmico (células tipo macrófago). La imagen de la derecha corresponde a una microfotografía de un astrocito captado en el hipocampo del cerebro humano mediante microscopia fluorescente.

Los astrocitos conforman en sí mismos la subpoblación más abundante de células en el sistema nervioso central. Su estructura, distribución y organización los colocan como el elemento glial más cercano funcionalmente a las neuronas. Morfológicamente se caracterizan por una citoestructura semejante a la de una estrella provista de finas ramificaciones que les permiten contactar a casi cualquier elemento dentro del tejido nervioso. Se los puede encontrar en prácticamente todo el cerebro, distribuidos en pequeños dominios que evitan la superposición con otros astrocitos. La existencia de uniones comunicantes entre estas células les permite funcionar a su vez como una red interconectada. Un solo astrocito suele contactar a un gran número de sinapsis; en algunos casos las sinapsis que un astrocito contacta y envuelve pueden llegar al orden de los 100.000. Se calcula que alrededor del 50 % de las sinapsis que se establecen en la región CA1 del hipocampo poseen algún tipo de contacto o envoltura astrocitaria.

La estrecha cercanía anatómica entre los astrocitos y los elementos presinápticos y postsinápticos ha despertado un especial interés desde el punto de vista de la plasticidad. Tales son el interés y la consecuente generación de investigaciones en el área, que comienza a ser común el término *sinapsis tripartita* para señalar la importancia del elemento glial en la sinapsis. Se sabe hoy con certeza que esa cercanía anatómica tiene su correspondencia funcional. Es decir, los astrocitos y las neuronas están en continua comunicación. Algunos de los más importantes mediadores moleculares de la plasticidad sináptica son también expresados por los astrocitos. Los astrocitos poseen, similarmente a las neuronas, un tipo de excitabilidad basada en el movimiento de iones Ca^{2+}. Mientras las neuronas basan su excitabilidad en la conducción de señales eléctricas que se generan en sus membranas, los astrocitos lo hacen produciendo una especie de onda generada por variaciones en los niveles de Ca^{2+} en su citoplasma. Resulta sorprendente el hecho de que esas variaciones de Ca^{2+} astrocitarias pueden desencadenarse por la acción diferenciada de algunos neurotransmisores liberados durante la actividad sináptica. Ello supone la existencia de receptores para esos neurotransmisores en los astrocitos. Más aun, los astrocitos pueden liberar moléculas como glutamato, adenosina, GABA, prostaglandinas y otras moléculas capaces de influir sobre la fisiología sináptica neuronal. A ese fenómeno se lo ha denominado *gliotransmisión*.

> El término gliotransmisión ha surgido frente al hecho indiscutible de que los astrocitos son capaces de liberar sustancias cuya función tradicionalmente ha sido asociada a la actividad sináptica. Sin embargo, el concepto no es ajeno a la controversia, debido a que se ha observado, por ejemplo, que los niveles de glutamato que se detectan en los astrocitos son mucho menores que los que se detectan en las neuronas. Los mecanismos mediante los cuales los astrocitos liberan esas sustancias son también debatibles, debido a que no parecen coincidir con los descritos para las neuronas en lo relacionado con su dependencia de Ca^{2+}.

En el caso de la plasticidad sináptica a corto plazo, la importancia de los astrocitos en la modulación de ese fenómeno ha encontrado sustento en el hecho de que ellos pueden, en respuesta a las mencionadas variaciones en los niveles de Ca^{2+} intracelular, liberar sustancias capaces de modular la liberación de neurotransmisores desde el terminal presináptico. Más aun, los astrocitos podrían afectar esta forma de plasticidad modificando su capacidad para «retirar» el neurotransmisor del espacio intersináptico. La potenciación a largo plazo, por su parte, también puede ser modulada por la actividad astrocitaria. Un hallazgo reciente sugiere la existencia de una forma de inducción no hebbiana para este fenómeno, según el cual la potenciación a largo plazo puede ser inducida teniendo como fuente generadora el Ca^{2+} liberado por los astrocitos. De manera indirecta, los astrocitos pueden también influir sobre la potenciación a largo plazo modulando la actividad tanto del receptor NMDA como de otros mediadores sinápticos (existen evidencias de que los astrocitos producen y liberan glutamato). Es sabido en este sentido que un aminoácido conocido como D-serina, liberado en buena proporción por los astrocitos, podría también funcionar como coagonista en la activación del receptor NMDA e influir por esta vía el fenómeno de la plasticidad. Más sorprendente aún resulta el hecho reportado recientemente de que los astrocitos participan en la eliminación de algunas sinapsis aportando señales moleculares cruciales y posiblemente actuando como fagocitos).

La participación de los astrocitos en los procesos cognitivos, aun cuando es menos comprendida, se ha vuelto ya un tema relevante. El análisis cuantitativo de este componente celular en la corteza cerebral humana ha revelado que, precisamente, la corteza prefrontal dorsolateral (una de las regiones más evolucionadas en el cerebro humano) exhibe la mayor diferencia en la proporción astrocito-neurona. En el plano experimental ha quedado demostrado que algunos factores de origen astrocitario impactan de manera directa sobre funciones como la memoria y el aprendizaje. Entre esos factores, sobresale una proteína íntimamente relacionada a la actividad del Ca^{2+}, denominada S100β (v. Recuadro 2-1). Por algún mecanismo aún poco claro, esta proteína de origen astrocitario regula procesos como la potenciación a largo plazo e incide sobre la capacidad de sujetos experimentales para resolver diferentes paradigmas de aprendizaje. Como es de esperar, la relación entre glía y cognición parece ser bidireccional. Los astrocitos, además de estar propuestos como moduladores importantes de las capacidades cognitivas, también son objeto de cambios importantes en función de la propia actividad cognitiva. Por ejemplo, la región CA3 del hipocampo (el que, como se ha mencionado, está estrechamente ligado a la capacidad de aprendizaje y memoria) exhibe un importante incremento en el número de astrocitos después de un período de entrenamiento en tareas de aprendizaje espacial, fuertemente relacionado con esa estructura. Los investigadores más arriesgados, por su parte, postulan que la red que forman los astrocitos entre sí funcionaría como una especie de marcapasos o sincronizador de la actividad sináptica de amplias redes neurales que, a su vez, se traduciría en un importante aporte para el funcionamiento cognitivo general.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaestetized rabbit

following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973;232: 357-74.

Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973;232:331-56.

Del Castillo J, Katz B. Quantal components of the end-plate potential. J Physiol. 1954 Jun 28;124(3):560-73.

Derkach V. Zooming in on AMPA receptor regulation by CaMKII. Nat Neurosci 2011;14:674-5.

Feldman E. The spike-timing dependence of plasticity. Neuron 2012;75:556-71.

Katz B, Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation. J Physiol 19b8;195:481-92.

Lilev AW, North KA. An electrical investigation of effects of repetitive stimulation on mammalian neuromuscular junction. J Neurophysiol. 1953 Sep;16:509-27.

Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, et al. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. Cell 2012;149:188-201.

Pan B, Zucker RS. A general model of synaptic transmission and short-term plasticity. Neuron 2009;62:539-54.

Pereira A Jr, Furlan FA. Astrocytes and human cognition: modeling information integration and modulation of neuronal activity. Prog Neurobiol 2010;92:405-20.

Rodríguez-Moreno A, González-Rueda A, Banerjee A, Upton AL, Craig MT, Paulsen O. Presynaptic self-depression at developing neocortical synapses. Neuron 2013;77: 35-42.

Shepherd JD, Bear MF. New views of Arc, a master regulator of synaptic plasticity. Nat Neurosci 2011;14:279-84.

Artículos de revisión

Abraham WC, Williams JM. LTP maintenance and its protein synthesis-dependence. Neurobiol Learn Mem 2008;89:260-8.

Bermudez-Rattoni F (Editor). Neural Plasticity and Memory: From Genes to Brain Imaging (Frontiers in Neuroscience). New York: CRC Press; 2007.

Blundon JA, Zakharenko SS. Dissecting the components of long-term potentiation. Neuroscientist 1008;14:598-608.

Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. Nat Rev Neurosci 2012;13:478-90.

Cooke SF, Bliss TV. Long-term potentiation and cognitive drug discovery. Curr Opin Investig Drugs 2005;6:25-34.

Ch'ng TH, Martin KC. Synapse-to-nucleus signaling. Curr Opin Neurobiol 2011;21:345-52.

Dent EW, Merriam EB, Hu X. The dynamic cytoskeleton: backbone of dendritic spine plasticity. Curr Opin Neurobiol 2011;21:175-81.

Fioravante D, Regehr WG. Short-term forms of presynaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol 2011;21:269-74.

García-Marín V, García-López P, Freire M. Cajal's contributions to glia research. Trends Neurosci 2007;30:479-87.

Gustafsson B, Wigstrom H. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. Trends Neurosci 1988;11:156-62.

Inokuchi K. Adult neurogenesis and modulation of neural circuit function. Curr Opin Neurobiol 2011;21:360-4.

Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 2008;9:813-25.

Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. Eur J Neurosci 2011;33:1101-14.

Lomo T. The discovery of long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358:617-20.

López-Rojas J, Almaguer-Melian W, Bergado-Rosado JA. [Synaptic tagging and memory trace.] Rev Neurol 2007;45:607-14.

Lynch MA. Long-term potentiation and memory. Physiol Rev 2004; 84:87-136.

Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron 2004;44:5-21.

Massey PV, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. Trends Neurosci 2007;30:176-84.

Mongiat LA, Schinder AF. Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. Eur J Neurosci 2011;33:1055-61.

Morgado-Bernal I. Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. Neuroscience. 2011;176:12-9.

Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SH, Schousboe A, Haydon PG, et al. Glial cells in (patho)physiology. J Neurochem 2012;121:4-27.

Redondo RL, Morris RG. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. Nat Rev Neurosci 2011;12:17-30.

Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. Annu Rev Physiol 2002;64:355-405.

Libros

Redolar D. El cerebro cambiante. Barcelona: Editorial UOC; 2012.

Reserva cognitiva

7

E. M. Arenaza-Urquijo y D. Bartrés-Faz

Resumen conceptual

- ✓ En este capítulo se introducirá la *teoría de la reserva cerebral o cognitiva* y sus conceptos básicos. Esta teoría se centra en la habilidad del cerebro para tolerar cambios cerebrales debidos al envejecimiento fisiológico o a procesos neuropatológicos, minimizando las manifestaciones clínicas de éstos. La reserva, aunque en un primer momento fue conceptualizada como una característica *estática*, referida al *potencial anatómico del cerebro* (p. ej., tamaño cerebral, número de neuronas y densidad de sinapsis), ha sido después discutida de una manera más amplia, abarcando también la *funcionalidad* del cerebro (eficacia y capacidad cerebral, utilización de mecanismos compensatorios en la edad anciana etc.). Esta nueva manera de entender la reserva, en la que se enfatiza el carácter *dinámico* de ésta, es de especial interés ya que aporta la idea de la *maleabilidad* del cerebro a lo largo de la vida. Si es posible variar la reserva a lo largo de la vida y, por lo tanto, aumentar la tolerancia del cerebro ante cambios fisiológicos o patológicos, la pregunta pertinente sería: ¿cuáles son las variables que permiten adquirir reserva? Además de los *factores genéticos*, existen *factores ambientales*, como los niveles de educación y la participación en actividades sociales o físicas. Es la exposición a ambientes estimulantes lo que realmente se corresponde con la visión dinámica del concepto, ya que esta perspectiva considera la posibilidad de varias la capacidad de reserva a lo largo de la vida. De aquí puede intuirse la importancia de los programas de estimulación cognitiva en la edad adulta.
- ✓ Siguiendo esta clasificación binaria de las características de la reserva (estáticas o dinámicas), existen dos modelos teóricos. El primero (estático) traduce la reserva a nivel cerebral en número de neuronas, tamaño cerebral o densidad sináptica. Un ejemplo de este modelo sería que un cerebro envejecido de mayor tamaño podrá tolerar más cambios antes de que se manifiesten los déficits asociados a la edad, porque tendrá un mayor sustrato de base que le servirá como medio para mantener un funcionamiento normal. Este primer modelo es conocido como el *modelo pasivo* y se asocia con el término *reserva cerebral*. El segundo (dinámico), denominado *modelo activo* y asociado al término *reserva cognitiva*, entiende que la reserva se traduce en la utilización de procesos cognitivos o redes neurales preexistentes o alternativas (compensatorias) para realizar de forma óptima una tarea. Un ejemplo sería la utilización de mecanismos o redes cerebrales alternativas en la ancianidad para compensar los cambios fisiológicos del envejecimiento. Ambos modelos señalan que existen diferencias interindividuales y, así, una mayor o menor tolerancia, en términos de protección, a los cambios producidos por el envejecimiento o las enfermedades. Mientras el primer modelo enfatiza las características cerebrales *per se*, el modelo activo hace referencia a las habilidades o los recursos adquiridos a lo largo de la vida y que son fruto de la experiencia, como la educación o la ocupación, y que pueden contribuir a variar tanto la reserva cerebral como la cognitiva.
- ✓ Existe un cuerpo sólido de resultados a favor de la teoría de la reserva cerebral o cognitiva, que se ha ido forjando a lo largo de los últimos años. Se han recogido diversas evidencias en gran variedad de estudios, principalmente a partir de la aportación de estudios anatomopatológicos y, de forma destacada, mediante la aplicación de técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales, que se han utilizado para estudiar los factores pasivos/estáticos o activos/dinámicos de la reserva, respectivamente. La metodología utilizada para investigar la teoría de la reserva cerebral o cognitiva se basa principalmente en la búsqueda de asociaciones entre medidas de reserva y medidas cerebrales, en aras de entender el papel modulador de esta reserva. Esta metodología exige, por lo tanto, obtener algún tipo de medida indirecta de la capacidad de reserva, una medida que puede conseguirse, por ejemplo, a través de entrevistas clínicas o cuestionarios. Al respecto, se han propuesto diversas medidas: medidas de reserva cerebral, referidas a características cerebrales (p. ej., el perímetro craneal, reflejando el volumen cerebral) y medidas de reserva cognitiva, que hacen referencia a la experiencia a lo largo de la vida, como la educación o la ocupación. Los resultados de los estudios que han utilizado este tipo de medidas, ya sea en individuos en proceso de envejecimiento sano o en pacientes con enfermedad de Alzheimer, apoyan en términos generales la idea de que una mayor reserva permite tolerar más los procesos patológicos. Es decir, aquellos individuos con más reserva pueden tolerar más cambios asociados al envejecimiento y/o a la demencia, retrasando la aparición de los síntomas clínicos y, por lo tanto, el diagnóstico. Así, es importante destacar las implicaciones de la teoría de la reserva en el diagnóstico y el pronóstico. Al ser posterior el diagnóstico en individuos con alta reserva (en comparación con los individuos de baja reserva), ya que los síntomas clínicos se presentan cuando el proceso patológico está más avanzado, se ha sugerido que la progresión será también más rápida, una vez que el diagnóstico se haya realizado.

(Continúa en la página siguiente)

Resumen conceptual *(cont.)*

✓ A lo largo de este capítulo se estudiarán el concepto de reserva, los diferentes modelos, las variables asociadas a ellos y los estudios de neuroimagen que aportan evidencias a favor del constructo. Además se estudiarán las implicaciones que tiene el concepto de reserva tanto para el envejecimiento sano como para el diagnóstico y el pronóstico, particularmente de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos de aprendizaje

- Definir qué es la reserva a nivel cerebral.
- Entender los dos modelos conceptuales de reserva, así como los dos conceptos ligados a ellos: reserva cognitiva y reserva cerebral.
- Conocer las variables utilizadas para medir la reserva cognitiva y cerebral.
- Comprender los conceptos de eficacia, capacidad y compensación ligados a la reserva cognitiva.
- Entender las implicaciones de la reserva en el envejecimiento sano y en la enfermedad de Alzheimer (diagnóstico, pronóstico).
- Conocer las evidencias de estudios de neuroimagen.
- Conocer las limitaciones conceptuales y prácticas del concepto.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA RESERVA

Desde hace más de una década se sabe, a través de diferentes estudios prospectivos en envejecimiento, que más del 25 % de personas de edad avanzada con una evaluación neuropsicológica dentro de la normalidad en vida, cumplen, sin embargo, los criterios anatomopatológicos de enfermedad de Alzheimer. El primer estudio que mostró estos interesantes hallazgos fue una investigación que utilizó información *post mortem* llevado a cabo por Katzman en 1988. Se analizó el cerebro de 137 personas, la mayoría de las cuales habían sido diagnosticadas de demencia en vida. Así, el diagnóstico definitivo *(post mortem)* fue confirmatorio en la gran mayoría: enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, entre los casos que no habían padecido demencia en vida y que, por lo tanto, se mostraban cognitivamente normales, había 10 personas que mostraban las mismas lesiones cerebrales que los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

De éste y otros estudios (v. Material web. Enlaces de interés. Estudio de las monjas), se puede extraer la idea de que dos personas pueden cumplir los criterios anatomopatológicos de la enfermedad de Alzheimer y, sin embargo, una de ellas puede mostrar los síntomas clínicos y –por lo tanto– un declive cognitivo, y la otra permanecer cognitivamente sana. ¿Cuáles son las características que diferencian a estas dos personas?, ¿qué fenómeno puede responder a esta observación?, ¿existen diferencias individuales en cuanto a la tolerancia a los procesos patológicos? Y si es así, ¿qué marca estas diferencias? En el estudio anterior se evidenció que las personas que mostraban criterios de la enfermedad de Alzheimer pero mostraban un funcionamiento cognitivo dentro de la normalidad tenían un mayor tamaño cerebral, lo que sugiere que tal vez tuvieran más neuronas, lo cual les habría protegido de la expresión de los síntomas clínicos. Esta ventaja en cuanto a la capacidad para tolerar un mayor grado de enfermedad fue denominada *reserva cerebral*.

> La reserva es la capacidad del cerebro para afrontar los cambios cerebrales producidos por el envejecimiento normal o por un proceso neuropatológico, que contribuye a disminuir sus manifestaciones clínicas. Según la teoría de la reserva, ésta modularía la relación entre las lesiones cerebrales y sus manifestaciones clínicas, limitando el impacto negativo de estas lesiones en el área cognitiva.

Así, la reserva surge como un concepto hipotético que ha sido propuesto para dar explicación a la relación, no siempre directa, entre un daño o trastorno cerebral y su manifestación clínica. En otras palabras, un determinado daño cerebral puede causar déficits cognitivos en una persona, pero no en otra. Este concepto es aplicable a cualquier tipo de situación clínica, siempre que no exista una correspondencia directa entre determinado cambio cerebral y la función cognitiva. Sin embargo, ha sido más frecuentemente aplicado a los cambios cerebrales asociados al envejecimiento normal y a la enfermedad de Alzheimer, campo en el que se centrará este capítulo.

El concepto ha sufrido cambios o actualizaciones en su conceptualización a lo largo de los años, existiendo actualmente una disociación teórica que refleja, más allá de una conceptualización excluyente, dos perspectivas metodológicas o modelos teóricos interrelacionados para el estudio de la reserva. El primero, el *modelo pasivo*, habla de una reserva *cerebral*, fundamentada en características anatómicas cerebrales, como el mayor número de neuronas o la mayor densidad sináptica. El otro, *el modelo activo*, enfatiza que la reserva es *cognitiva*. Así, entiende la reserva como la habilidad para eje-

cutar tareas cognitivas de manera eficiente, ya sea mediante la utilización de redes preexistentes específicas para una tarea o mediante el reclutamiento de redes alternativas. La implicación en actividades cognitivas estimulantes y el nivel educativo, entre otras variables, pueden contribuir a aumentar este tipo de reserva que tiene que ver con la funcionalidad del cerebro. Por otro lado, los factores genéticos han sido más asociados con el modelo pasivo y las características anatómicas cerebrales. Aunque, como se explicará a continuación, quizá desde una perspectiva teórica estricta el modelo pasivo se asocie con medidas anatómicas y, por lo tanto, con el impacto de factores genéticos (como algo más estático e invariable), y el modelo activo, con medidas relacionadas con la implicación en actividades estimulantes a lo largo de la vida, estas últimas también pueden contribuir a aumentar la reserva cerebral.

Reserva cerebral: modelo pasivo

Una vez introducido en pinceladas generales el contexto en el que surgió el concepto de reserva y las características generales de los dos modelos teóricos, se abordará en primer término el modelo pasivo y la reserva cerebral.

> La reserva cerebral deriva de variables como el tamaño cerebral o el número de neuronas y de sinapsis, que podrían ser incluidas en el concepto de *potencial anatómico*.

Los cerebros que poseen en grado elevado estas características tienen un mayor sustrato de base, que le sirve como medio para mantener un funcionamiento normal. Por ejemplo, un mayor volumen de sustancia gris es una de las variables que se englobarían en lo que se denomina *capacidad de reserva cerebral*. Esta capacidad es idiosincrática, va ligada a correlatos anatómicos y sugiere que ciertos factores pasivos (como el número de sinapsis o el volumen cerebral) confieren una capacidad particular para tolerar los procesos neuropatológicos.

> Una implicación importante de la capacidad de reserva cerebral es que prolongaría el estado preclínico en los procesos de predemencia y demencia.

Como puede observarse en la figura 7-1, el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer se agrava progresivamente con el tiempo, pero los individuos con mayor reserva comenzarán a mostrar afectación cognitiva (en el caso del ejemplo de la figura, afectación de la memoria) cuando el proceso neuropatológico esté más avanzado. Esto tendrá un importante impacto en el diagnóstico clínico para la enfermedad de Alzheimer, puesto que éste será posterior. Es decir, en las personas con alta reserva los síntomas clínicos aparecerán más tarde, cuando el proceso neuropatológico esté más avanzado (en comparación con las personas de baja reserva), y una vez pasado el umbral para la expresión clínica, la progresión será más rápida.

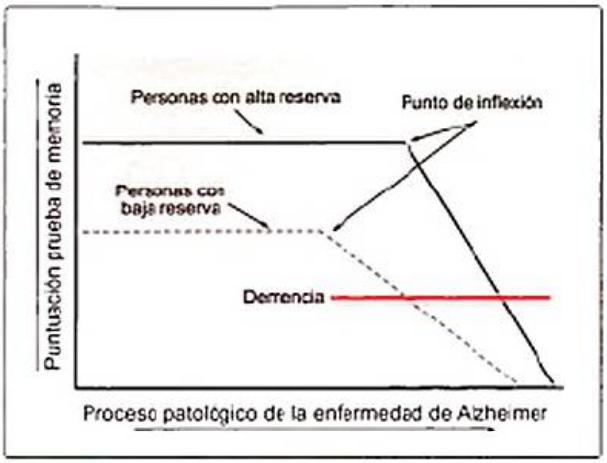


Figura 7-1. Ilustración teórica de la reserva cognitiva en la expresión clínica de la enfermedad de Alzheimer, propuesta por Yaakov Stern. El agravamiento del proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer con el tiempo está representado en el eje de las X. El eje de las Y representa el funcionamiento cognitivo en términos de ejecución en una prueba de memoria. El punto de inflexión en el que comienzan las manifestaciones clínicas es posterior para las personas con más alta reserva, que pueden tolerar un proceso patológico más avanzado. Así, el diagnóstico clínico para la enfermedad de Alzheimer será posterior para personas con más alta reserva cognitiva, pero su progresión será más rápida debido a que la aparición de los primeros síntomas indicará un proceso subyacente muy avanzado, donde ya existe una disminución de los recursos cerebrales.

> En este caso, la neuroimagen es una herramienta perfecta para detectar los cambios cerebrales en personas con alta reserva que pueden ser indicadores o marcadores de un trastorno, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, que sin embargo no se haya manifestado clínicamente.

Este modelo pasivo, que destaca las diferencias anatómicas, se ha estudiado mediante técnicas de neuroimagen estructural. Sin embargo, este modelo no tiene en cuenta las diferencias en el procesamiento cognitivo o funcional, que son destacadas por el modelo activo o funcional de la reserva (ligado éste al término reserva cognitiva), el cual fue conceptualizado por el teórico Yaakov Stern, de la Universidad de Columbia en Nueva York.

Reserva cognitiva: modelo activo

> La reserva cognitiva reflejaría una habilidad individual para utilizar procesos cognitivos y redes neuronales de una manera efectiva, que permita disminuir al mínimo el impacto de los cambios asociados al envejecimiento y a los procesos neuropatológicos.

Según este modelo, el cerebro activamente trata de contrarrestar los cambios cerebrales típicos del envejecimiento o ligados al daño cerebral por accidente o enfermedad cerebral. Los mecanismos a través de los cuales el cerebro puede paliar este tipo de daño se relacionan con una capacidad de procesar

Recuadro 7-1. Mecanismos asociados a la reserva cognitiva en el envejecimiento sano y patológico

- Reserva neural:
  - Es una habilidad asociada a los individuos sanos.
  - Hace referencia a la utilización de *estrategias cognitivas preexistentes* en forma de redes neuronales o paradigmas cognitivos para enfrentarse a las demandas de una tarea. Estas redes neuronales que se utilizan serían *más eficientes o flexibles* y, por lo tanto, menos susceptibles al daño cerebral.
  - Se define principalmente en función de las características de *eficiencia y capacidad*, enfatizando las diferencias interindividuales de éstas.
- Compensación neural:
  - Es una capacidad que muestran los individuos sanos envejecidos o los individuos con enfermedad.
  - Hace referencia a la utilización de *nuevas redes cerebrales* compensatorias después de que la enfermedad haya impactado en aquellas redes que son típicamente utilizadas por individuos sanos para tareas determinadas.
  - Se define principalmente en función de las diferencias interindividuales en la habilidad para enfrentarse a los procesos relacionados con el envejecimiento o la enfermedad.

información de manera más efectiva en personas con mayor reserva la que, como se verá más adelante, se puede estudiar a través de la neuroimagen funcional, básicamente mediante resonancia magnética funcional (RMf) y tomografía por emisión de positrones (PET).

En relación con el envejecimiento sano o patológico, se han propuesto dos mecanismos como subyacentes a la reserva cognitiva, la *reserva neural* y la *compensación neural* (Recuadro 7-1).

Así como el término *compensación* ha sido ampliamente utilizado en estudios de envejecimiento y demencia y existen modelos que han sido desarrollados fuera del marco teórico que se expone, las características de eficiencia y capacidad ligadas al concepto de reserva neural han sido más específicamente descritas y evidenciadas dentro del marco de la *teoría de la reserva cerebral o cognitiva* a través de estudios de neuroimagen funcional.

Al respecto, Yakoov Stern propone utilizar el concepto de compensación en un contexto específico, que se menciona a continuación.

> Se habla de compensación cuando, debido a la alteración de una red cerebral (ya sea por los efectos fisiológicos de la edad o por afecciones cerebrales), se utiliza para la realización de la tarea una red alternativa que no será la utilizada por individuos sanos.

Se utiliza el término *compensación* porque se presupone que la red alternativa se está utilizando para compensar la inhabilidad de la red alterada para utilizar las respuestas que, en su caso, sí utilizan los individuos sanos al incrementar la dificultad de la tarea. Ha sido demostrado en diferentes estudios que la habilidad de un cerebro dañado para expresar u optimizar mecanismos compensatorios también varía en función de la reserva cognitiva.

Por otro lado, y como se ha descrito anteriormente, la reserva neural, representa diferencias individuales que se hacen visibles en la habilidad o capacidad para enfrentarse a un aumento en la demanda de una tarea cognitiva específica. Según Stern, estas diferencias interindividuales pueden deberse a factores innatos (p. ej., la inteligencia), o pueden estar moduladas por factores de la vida, como la experiencia educativa, ocupacional, o las actividades de ocio (v. Material web. Enlaces de interés. Estudios de reserva cognitiva realizados por el equipo del Dr. Stern).

> Se considera que la reserva neural engloba a la normalidad de la respuesta al incrementar la demanda de la tarea: puede implicar un reclutamiento diferencial de la misma red neural y/o un reclutamiento alternativo de redes cuando la capacidad de la red original se haya excedido.

En el cerebro, esta reserva se implementa a través de redes que, ante una tarea de alta demanda cognitiva, serán más eficientes y tendrán más capacidad. Pero, ¿a qué procesos específicos se hace referencia al hablar de capacidad y de eficiencia? La *capacidad* se refiere al grado de activación neuronal que una red específica para una tarea puede alcanzar para realizar esa tarea. La capacidad máxima de una red específica para una tarea se evidenciará cuando la activación de esta red vaya aumentando en función de la demanda de la tarea, hasta llegar a un punto a partir del cual el aumento de la dificultad de la tarea no producirá aumento de la activación neuronal, y esto se verá reflejado en la ejecución. Así, una misma red podría ser utilizada para diferentes niveles de dificultad de una tarea específica y, en un punto determinado, los individuos con mayor reserva podrán utilizarla para demandas más altas de estas tareas, y los de menor reserva no podrán hacerlo. La *eficiencia* se refiere a la habilidad de realizar una tarea de manera óptima utilizando la cantidad menor de recursos disponibles. Según este concepto, si se compara la realización de una tarea específica por parte de individuos con alta y baja reserva, los primeros activarán menos las áreas asociadas a esta tarea ejecutando la tarea igual o mejor que los individuos de baja reserva, porque necesitan menos recursos cerebrales (Fig. 7-2).

Imagínese, por ejemplo, que se realiza una tarea cognitiva de dificultad normal. Al realizarla se activa una red específica del cerebro, a la que se hará referencia como *red específica* para esta tarea. Probablemente habrá una ejecución individual normal por parte de cada persona que esté realizando la tarea. Supóngase que se aumenta la dificultad de la tarea, de forma que la red específica ya no pueda responder a esta demanda, no pueda realizar la tarea. Lógicamente, esto tendrá una repercusión en la ejecución de la tarea. ¿Qué recursos utilizaría el cerebro para enfrentarse a la realización de esta tarea de forma óptima? Una solución posible es que la misma red continúe llevando a cabo el procesamiento de la tarea pero de forma ineficiente y, por lo tanto, la ejecución se vea afectada. Otra posibilidad es que una red cerebral diferente tome o suplante a la red específica de la tarea, es decir que exista un re-

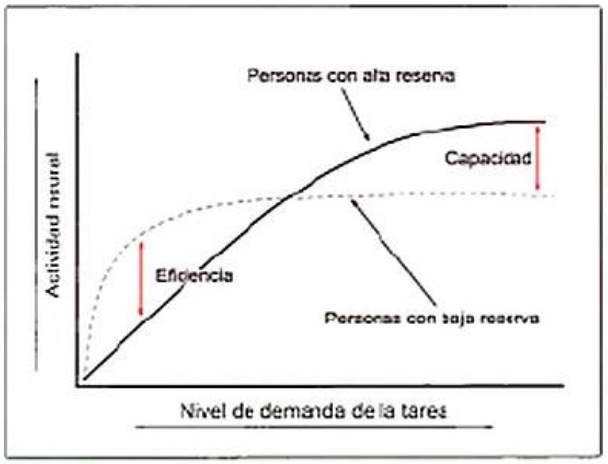


Figura 7-2. Ilustración teórica de las características de eficiencia y capacidad (reserva neural) propuesta por Yaakov Stern. El eje de las X representa el nivel de demanda de la tarea. La activación neural de la red específica de la tarea está representada en el eje de las Y. Si se analiza la parte izquierda del gráfico, que representa el momento en que la demanda de la tarea es baja, las personas con alta reserva mostrarán una menor activación neural que aquellas con baja reserva, es decir, para realizar esta tarea necesitan menos recursos cerebrales. Sin embargo, esta observación se invertirá cuando la demanda de la tarea sea alta (parte derecha del gráfico), ya que en las personas con alta reserva se evidenciará una activación neural mayor en función del aumento de la demanda, mientras que en aquellas con baja reserva se excederá la capacidad máxima de la red específica, de manera que no podrán responder al aumento de la demanda de la tarea con un aumento en la activación neural.

Recuadro 7-2. Conceptos básicos del modelo pasivo frente al modelo activo de la reserva

- Modelo pasivo:
  - Medidas de reserva: anatómicas, como número de neuronas, tamaño cerebral, densidad sináptica.
  - Características: diferencias interindividuales en la tolerancia a los cambios cerebrales antes de que los déficits clínicos emerjan.
  - Implicaciones: fase preclínica más larga antes de que se sobrepase el umbral crítico, evolución más rápida una vez realizado el diagnóstico.
  - Técnicas de neuroimagen: resonancia magnética anatómica.
- Modelo activo:
  - Medidas de reserva: educación, ocupación, actividades físicas, actividades de ocio.
  - Características: diferencias interindividuales en la utilización de procesos cognitivos preexistentes y redes cerebrales de forma efectiva (reserva neural) y utilización de redes alternativas, en términos compensatorios (compensación neural), cuando existe una alteración de las redes utilizadas normalmente.
  - Implicaciones: la exposición a situaciones estimulantes a lo largo de la vida permite desarrollar la capacidad para tolerar cambios cerebrales.
  - Técnicas de neuroimagen: resonancia magnética funcional.

clutamiento de áreas cerebrales adicionales. Este fenómeno ha sido descrito en estudios de neuroimagen, incluso en jóvenes. Así, las personas que tienen mayor reserva y, por lo tanto, mayor eficiencia o capacidad en las redes cerebrales tienen una mayor disposición para mantener un funcionamiento intacto.

Una vez descritos los modelos de reserva, es importante detenerse a reflexionar acerca de los aspectos más importantes de dichos modelos. Por una parte, es de destacar que la teoría de la reserva cerebral o cognitiva tiene una gran relevancia en términos de *conocimiento científico*, en cuanto a que proporciona un *marco teórico de referencia* que permite entender la relación entre determinados cambios cerebrales (sean éstos asociados al envejecimiento o a una enfermedad degenerativa) y el perfil cognitivo. Así, podrán describirse y entenderse mejor los cambios anatómicos y funcionales del cerebro y el impacto diferencial de éstos en los procesos cognitivos relacionando estos hechos con la mayor o menor reserva cerebral. Dicho de otra manera, la teoría de la reserva cerebral o cognitiva permite responder por qué un determinado daño cerebral tendrá distinto impacto clínico en dos individuos diferentes. Por otro lado, como se ha señalado, a nivel más práctico o aplicado, esta teoría también ha generado una serie de conocimientos que tienen implicaciones en el *diagnóstico* y en el *pronóstico* de, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. Al respecto, y en relación con los resultados de los estudios de neuroimagen que serán posteriormente abordados con más detalle, existe un gran cuerpo de evidencia en el campo que apunta a que las personas con más reserva pueden tolerar más cambios asociados al envejecimiento y/o la demencia, retrasando la aparición de los síntomas clínicos (y, por lo tanto, el diagnóstico). Por consiguiente, reviste gran interés el hecho de que una vez realizado el diagnóstico se acelere la evolución de los síntomas (v. Recuadro 7-2).

ESTIMACIÓN DE LA RESERVA

Hasta el momento se han analizado el concepto de reserva cognitiva y cerebral y sus acepciones, y se han esbozado de forma somera las variables que reflejan la reserva o que permiten desarrollarla. Este último punto será tratado específicamente a continuación (v. Material web. Animaciones y videos. Documental sobre los estilos de vida, aspectos psicológicos y factores de riesgo que modulan la presentación clínica de la enfermedad de Alzheimer).

Como se ha destacado en el apartado precedente, el interés científico y clínico que tiene el concepto de reserva pone de manifiesto la necesidad de una medida conductual, indirecta, de reserva. Puede plantearse si es posible tener una estimación de la capacidad de reserva que tiene un individuo en concreto, por ejemplo, un paciente determinado. ¿Cómo puede obtenerse esta medida de reserva?

Existen resultados de diferentes estudios que permiten identificar variables que pueden ser individualmente detectadas a través de evaluaciones *antropométricas o clínicas* y que podrían derivar en buenas medidas o estimaciones de la reserva individual.

Se han definido diferentes tipos de medidas de reserva, aunque –como se comentará más adelante– no todas han sido igualmente utilizadas:

- Variables que han sido asociadas, en estudios epidemiológicos, longitudinales o transversales, con una menor prevalencia o incidencia de demencia o con una demora de la aparición de síntomas clínicos. Estas variables son aquellas que pueden recogerse a través de *evaluaciones clínicas* (p. ej., mediante la utilización de cuestionarios): educación, ocupación, actividades sociales y físicas.
- *Factores genéticos* que han sido asociados con determinados perfiles cognitivos y cuyo impacto cerebral, por lo tanto, es conocido.
- Características *cerebrales* que confieren un riesgo reducido para el declive cognitivo y el desarrollo de demencia, como el tamaño cerebral.

Es interesante, en este punto, realizar una breve disquisición teórica. Siendo la reserva un constructo hipotético, y habiendo sufrido una serie de cambios, permite una serie de variaciones en su conceptualización y –sobre todo– en su interpretación y en la aproximación metodológica a ella. Así, aunque las medidas anteriormente explicadas son habitualmente consideradas y utilizadas para evaluar la reserva, puede señalarse que al hablar de *medidas o indicadores de reserva*, se hace referencia a aquellas variables que contribuyen al desarrollo de la reserva cerebral o cognitiva (p. ej., el nivel educativo y el componente genético). Sin embargo, cuando se habla de las características anatómicas o cerebrales, se hace referencia a los *correlatos anatómicos o cerebrales* de la reserva cognitiva o cerebral. Las primeras permiten tener una medida indirecta de la implementación cerebral de la reserva; las otras permiten conocer el impacto directo de estas medidas en el cerebro. Existe, por lo tanto, una circularidad de razonamiento y de planteamiento metodológico que ha sido criticada en varias ocasiones.

Para finalizar, existen determinadas variables que deberían tenerse en consideración y que quizá ya están comenzando a proponerse como candidatas desde un concepto más amplio de reserva, por ejemplo, la información genética, que no suele combinarse con las variables ambientales que afectan a la reserva. Además, medidas adicionales, como los hábitos de alimentación y de sueño, las características de la personalidad y la exposición a acontecimientos estresantes (que tienen un impacto en el estado cerebral durante el envejecimiento), también deberían tenerse en cuenta. Es necesario efectuar más investigaciones para clarificar y establecer cómo puede determinarse y medirse de forma óptima la reserva (Fig. 7-3).

Por otro lado, la necesidad de llevar a cabo estudios de validación del constructo que definan la reserva en términos neurofisiológicos y cognitivos ha sido fuertemente argumentada. Así, la forma de conceptualizar y obtener medidas que reflejen la reserva está abierta a debate. Según una revisión actual, una buena aproximación metodológica a la reserva debería combinar: *a)* medidas cerebrales, *b)* medidas de reserva como el nivel educativo y *c)* información sobre el perfil cognitivo. Recientemente se ha propuesto una aproximación metodológica diferente e interesante, que entiende la reserva como un *error de predicción*.

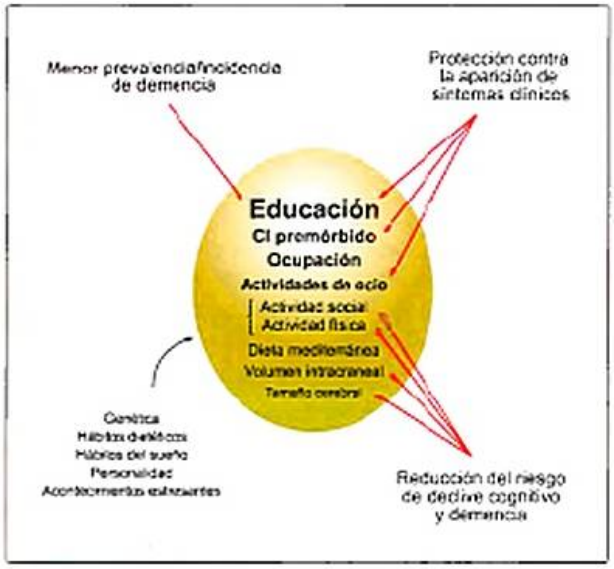


Figura 7-3. Representación esquemática de las principales variables de reserva. En el centro, aparecen las variables que han sido ampliamente estudiadas, entre las que destacan la educación y el coeficiente intelectual (CI). A la izquierda y dentro de un círculo discontinuo están representadas variables cuyo impacto a nivel cerebral es conocido y que, probablemente, deban ser introducidas en un concepto más amplio de reserva.

> Si se espera que una persona con alta reserva muestre un impacto cognitivo menor (en comparación con una persona de baja reserva) para un determinado daño cerebral, puede definirse la reserva en función de la diferencia entre el *rendimiento cognitivo* esperado para un individuo con un daño cerebral determinado y su *rendimiento cognitivo actual o real*.

Variables de la reserva

En este apartado se profundizará el estudio de aquellas variables que permiten al individuo que ha estado expuesto a ellas a lo largo de su vida tener más reserva, es decir, más resistencia a los efectos de la neurodegeneración asociados a la demencia o a los efectos del envejecimiento; son, por lo tanto, aquellas variables asociadas con las características dinámicas de la reserva.

> La reserva cognitiva es un constructo inestable que se desarrolla e interrelaciona y que, por lo tanto, cambia a lo largo de la vida del individuo.

Más allá de las variables *innatas* o determinantes tempranos de la reserva (p. ej., factores genéticos), que son no modificables, el análisis se centrará en las variables que pueden promover cambios cerebrales como respuesta a ex-

periencias o estímulos ambientales, y que pueden denominarse *adquiridas*.

«Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro.»

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Educación y cociente intelectual premórbido

Puede afirmarse que la educación es una de las variables de reserva más estudiadas. Los efectos significativamente protectores de la educación con respecto a la incidencia de demencia han sido encontrados en diversos estudios revisados por Valenzuela y Sachdev (v. Material web. Enlaces de interés. Estudios prospectivos: medidas cognitivas, estilos de vida e imagen cerebral). Precisamente, los bajos niveles de educación han sido establecidos como un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Por otra parte, también ha sido identificada como uno de los factores protectores contra las pérdidas cognitivas asociadas a la edad.

En el ámbito de los estudios de la reserva cognitiva, la educación se obtiene típicamente a partir de las entrevistas clínicas y a través de cuestionarios de reserva, como el *Life Experiences Questionnaire* (Cuestionario de Experiencias Vitales, de M. J. Valenzuela) o el *Cuestionario de Variables de Reserva Cognitiva* desarrollado por los autores del presente capítulo. Normalmente la educación se codifica como variable cuantitativa siguiendo valores ordinales según que el nivel de educación sea nulo, no formal, primario, secundario o superior/universitario. En el caso de la ocupación, una variable que en algunos estudios se mide junto con la educación, la escala abarca el abanico de situaciones desde trabajo no cualificado manual hasta *manager* o director, pasando por trabajos manuales cualificados, técnicos o profesionales.

Según Kramer, los efectos beneficiosos de la educación en la cognición en edades avanzadas se relacionarían con la inteligencia cristalizada –que se refiere a la adquisición de conocimientos y experiencias– y no a la inteligencia fluida, ligada a la habilidad de razonar y más dependiente de factores genéticos. Muchas veces el nivel educativo puede ser dependiente del nivel socioeconómico, por lo que es relevante saber que otros factores sobre los que puede ejercerse más control (como la actividad mental compleja) pueden promover diversos mecanismos de neuroplasticidad. Este dato debe ser explotado para mitigar los cambios fisiológicos asociados a la edad, por ejemplo, mediante entrenamiento cognitivo.

Por otro lado, las pruebas o tests que reflejan el cociente intelectual (CI) (o medidas del CI premórbido, en el caso de pacientes) se han usado ampliamente como indicadores de reserva cognitiva o cerebral. El CI podría estar reflejando una «capacidad de reserva innata», puesto que estudios de genética del comportamiento han demostrado una alta heredabilidad para la función cognitiva general. Es evidente, sin embargo, que un mayor CI se asocia también con una mayor probabilidad de exposición a otras medidas prototípicas de reserva (como la educación), aspecto que posiblemente influya en las evaluaciones del CI, especialmente cuando éstas están cargadas de un fuerte componente cultural, por ejemplo, el subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS), o el Test de Acentuación de Palabras (TAP), análogo al *National Adult Reading Test* (NART) en población española.

La existencia de una ventaja (en términos de reserva) en las personas con CI elevado frente a un proceso de envejecimiento o neuropatológico puede estar relacionada con las características estructurales cerebrales asociadas a un alto CI en la etapa del desarrollo y la madurez cerebral. En esta dirección, los CI elevados en la infancia, adolescencia o juventud han sido relacionados con características específicas cerebrales: mayor tamaño cerebral, *superespecializaciones* corticales y adelgazamiento de la corteza prefrontal dorsolateral (este último, más acusado en personas con un alto CI en la etapa de la adolescencia). Sin embargo, los trabajos longitudinales escoceses, con grandes muestras de personas evaluadas durante su infancia y de nuevo en su vejez indican que las medidas de CI en la infancia son mejores factores predictivos del declive cognitivo en la edad avanzada que las medidas anatómicas cerebrales.

Actividades cognitivas y ocio

En la adultez, la participación en actividades de ocio y cognitivamente estimulantes como leer, escribir y tocar música, así como la realización de actividades físicas, sociales y de grupo han sido asociadas con un menor riesgo de desarrollar demencias décadas después. En diversos estudios, los altos niveles de actividad mental se han relacionado con hasta un 50 % menos de riesgo de desarrollar demencia. Incluso actividades cotidianas como leer el periódico, jugar a las cartas o hacer *puzzles* pueden proporcionar un riesgo más bajo desarrollar la enfermedad de Alzheimer (v. Material web. Enlaces de interés. Entrenamiento de capacidades cognitivas).

> **El enriquecimiento cognitivo en edad temprana, entendido como complejidad de trabajo y naturaleza de las actividades de ocio, parece ser protector contra el declive cognitivo asociado a la edad y también de la demencia.**

La participación en actividades de carácter intelectual no tiene sólo un papel importante en cuanto al riesgo de desarrollar demencia, sino que puede ayudar a mantener el funcionamiento cognitivo, protegiendo contra el declive, y a promover la longevidad. Por ejemplo, en un estudio con 4.000 personas que fueron evaluadas cada 3 años, la alta frecuencia de participación en actividades cognitivamente estimulantes fue asociada con un riesgo reducido de declive cognitivo. Por tanto, la participación en actividades de ocio tiene un efecto beneficioso a lo largo de la vida y es especialmente interesante porque es un factor que puede controlarse o modificarse.

Por todo esto, es importante plantearse el entrenamiento cognitivo como intervención, ya que se considera un enfoque nuevo y prometedor para combatir el deterioro asociado a la edad y a la demencia. Gates y Valenzuela valoran el beneficio del entrenamiento cognitivo como terapéutico, y para

estos autores es una parte de la estrategia necesaria para maximizar la reducción del riesgo y mantener una salud cerebral óptima.

Actividad física

> Diferentes estudios sugieren un efecto potencialmente beneficioso del ejercicio físico en cuanto al declive cognitivo y a la incidencia de demencia. Se han planteado diversos mecanismos como mediadores de esta asociación, como la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, de la inflamación y del estrés oxidativo, el aumento de la producción de factores tróficos y la neurogénesis.

El efecto positivo del ejercicio físico ha sido relacionado con una menor atrofia asociada con la edad en estudios de resonancia magnética (RM), incluso con patrones diferenciales de activación, lo que sugiere una mejora en la plasticidad funcional cerebral. Por otro lado, tanto el ejercicio físico como la estimulación cognitiva regulan factores que incrementan la neuroplasticidad y la resistencia a la muerte celular. Por ejemplo, se han encontrado aumentos de volumen cerebral en sustancia gris y sustancia blanca cerebral asociados con el ejercicio aeróbico realizado durante 6 meses por personas mayores, en comparación con personas que no lo realizaron.

Finalmente, en otro estudio en el que se investigó el riesgo de presentar deterioro cognitivo asociado a la edad o a la demencia en una muestra relativamente grande de personas, se estimó que la contribución, en cuanto a factores protectores, de la educación por un lado y de la actividad física y social por otro, era de una magnitud similar. Obviamente, los aspectos culturales diferenciables y la complejidad de este último tipo de actividades hacen que se deba precisar más qué tipo de actividades (p. ej., complejas frente a simples) y qué durabilidad son necesarias para representar un factor paliativo en la manifestación de síntomas de disfunción cognitiva en la edad avanzada.

EVIDENCIAS EN NEUROIMAGEN

La posibilidad de incorporar las técnicas de neuroimagen, especialmente aquellas que permiten obtener una buena resolución espacial y temporal, han revolucionado la investigación reciente en neurociencia en seres humanos, y el campo de estudio de la reserva cognitiva o cerebral no ha sido una excepción a esta regla. En el capítulo 4 se hace una revisión en profundidad de las características de las principales técnicas de neuroimagen como la RM o la PET, entre otras, en cuanto a sus aportaciones en neurociencia cognitiva. Antes de abordar los principales hallazgos en el campo de la reserva con el uso de este tipo de técnicas, se remite al lector a su estudio a partir del material proporcionado en dicho capítulo.

Evidencias del modelo pasivo de la reserva aportadas por estudios de neuroimagen

Como se ha mencionado antes, el modelo pasivo de la reserva indica que en función de sus características de tipo anatómicas y morfológicas, las personas tendrán mayor o menor capacidad de resistencia al daño cerebral ante fenómenos patológicos o durante el envejecimiento. Al referirse a estas características, comúnmente se ha citado el tamaño o volumen cerebral totales, argumentando que cerebros más grandes probablemente reflejarán cerebros con mayor número de células nerviosas, mayor densidad sináptica, o mejor conectividad en general, proporcionando mayor resistencia a las lesiones. En este marco, previo a las medidas de volúmenes totales o regionales mediante técnicas de neuroimagen, se emplearon estimaciones de volúmenes intracraneales a partir de medidas de la circunferencia craneal. Estos trabajos confirmaron la hipótesis pasiva de la reserva, hallando evidencias de que las personas con menores tamaños craneales, especialmente cuando se combinan con niveles bajos de educación, tienen un mayor riesgo de presentar demencia o deterioro cognitivo en edades avanzadas.

> Es interesante destacar aquí que si bien las estimaciones de volúmenes cerebrales a partir de medidas de circunferencia craneal pueden parecer demasiado generales o inespecíficas, revisten cierto interés dentro del concepto de la reserva, ya que teóricamente reflejan el «grado máximo de expansión de volumen del cerebro alcanzado por una persona durante su desarrollo». En este sentido, permiten obtener una estimación de la resistencia a los procesos patológicos partiendo de la «potencialidad de base» de cada cerebro (con relación a su momento de máxima expansión). Esto es importante, porque las medidas de volúmenes cerebrales «reales» obtenidas en posteriores trabajos mediante RM en el campo del envejecimiento, por ejemplo, deberían corregir las medidas por el volumen intracraneal. Las medidas «actuales» estarán afectadas por la atrofia propia de la edad o de la enfermedad y no reflejarán la potencialidad que en su momento de máxima expansión tuvo ese cerebro para resistir a la enfermedad.

De forma paralela a los trabajos que emplearon medidas de circunferencia cerebral, empezaron a emerger investigaciones con estimaciones más directas pero generales del cerebro, habitualmente mediante el empleo de la RM como técnica de neuroimagen. Dos de los trabajos más citados en esta línea son el estudio de Coffey et al. (1999) y el estudio de Kidron et al. (1997). Coffey et al. (1999) hallaron un aumento en la estimación total del volumen de líquido cefalorraquídeo a medida que aumentaban los años de educación, en una muestra de personas sin demencia. Kidron et al. (1997), indicaron que cuando se consideraban individuos con demencia establecida a niveles similares de gravedad clínica, mayores niveles de reserva (determinados por medidas de educación y ocupación) se relacionaban con mayor dilatación ventricular en el lóbulo parietal.

Es necesario detenerse en este punto para reflexionar sobre estos dos hallazgos. Por un lado, las conclusiones del trabajo de Kidron et al. parecen claramente de acuerdo con la hipóte-

sis pasiva de la reserva. Dado que se consideran pacientes con demencia, el hecho de que aquellos con mayor educación presenten mayor atrofia cerebral probablemente indica que han podido tolerar un proceso neuropatológico más intenso (deducido a partir de mayores medidas de atrofia del cerebro), pero que clínicamente se mantienen al mismo nivel que el resto de los pacientes estudiados. Así, sus cerebros son más eficientes, ya que con menos volumen siguen permitiendo el funcionamiento con un grado de afectación clínica relativamente leve. Sin embargo, el trabajo de Coffey es menos intuitivo. En este caso se consideran personas «normales», sin demencia. Dado que este grupo de personas, en principio, no está sujeto a ningún proceso patológico subyacente y puesto que estudios anteriores indican que mayores cerebros se asocian a una mayor resistencia al daño cerebral y a una mejor función cognitiva, entonces ¿por qué aparece la asociación entre mayor educación y mayores volúmenes de líquido cefalorraquídeo (es decir, mayor atrofia cerebral) en este grupo? Estos resultados son ciertamente intrigantes a la luz de trabajos posteriores. Por ejemplo, Valenzuela et al. (2008) de la Universidad de Nueva Gales del Sur, en Australia, publicaron uno de los pocos trabajos longitudinales dentro del marco del concepto de la reserva. Observaron que en personas sin demencia, aquellos con altas estimaciones de reserva presentaban mayores volúmenes de los hipocampos y mayor estabilidad de esos volúmenes a los 3 años de seguimiento. De forma similar, el grupo de los autores de este capítulo, utilizando la técnica de la *morfometría basada en vóxeles* (v. cap. 4), halló que mayores puntuaciones de reserva cognitiva se correspondían con mayores volúmenes de sustancia gris en áreas frontales y parietales en personas de edad avanzada cognitivamente preservadas. Si la reserva cerebral se asocia con cerebros global o regionalmente más preservados en poblaciones sanas, sería esperable este tipo de asociaciones y no las de Coffey et al., aun siendo poblaciones envejecidas. Por último, es necesario mencionar que Querbes et al. realizaron en un trabajo reciente, un estudio de medidas del grosor del manto cortical a partir de imágenes de RM y pusieron de manifiesto que altos niveles de educación se relacionaban con un adelgazamiento de la corteza en regiones temporales y posteromediales, tanto en las muestras de pacientes como en individuos sanos.

Estos datos incongruentes entre los trabajos, de correlaciones positivas o negativas entre las características morfológicas cerebrales y los índices de reserva (educación, ocupación, etc.) en el caso de personas sanas, también se han obtenido al tener en cuenta medidas de la sustancia blanca cerebral. Los cambios de la sustancia blanca aparecen de forma temprana en el proceso de envejecimiento y, por lo tanto, pueden representar un sustrato anatómico sensible asociado al constructo de reserva y a la edad. Estudios en esta línea mostraron que personas con altos niveles de educación presentaban mayores volúmenes de sustancia blanca frontal y que el entrenamiento en actividad física aeróbica (una medida frecuentemente incluida en los cuestionarios de reserva cognitiva) aumentaba el volumen de esta región. Los autores de este capítulo, junto con otros investigadores, en vez de emplear medidas de volúmenes de sustancia blanca, utilizaron la técnica del tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI), concretamente la medida de anisotropía fraccional (v. cap. 4), parámetro que permite una medida cuantitativa de la integridad de los tractos de sustancia blanca. En el trabajo, entendiendo a la reserva cognitiva como una ponderación de puntuaciones obtenidas sobre experiencias vitales, nivel educativo, actividad profesional, exposición a ambientes intelectuales/culturales y ejercicio físico, se comprobó que las asociaciones entre la anisotropía fraccional y las estimaciones de reserva cognitiva eran anatómicamente específicas, ya que sólo aparecían asociadas a la integridad de la sustancia blanca en la rodilla del cuerpo calloso, una de las regiones donde aparecen en primer lugar los cambios en sustancia blanca típicos de la edad. Mientras estos resultados sugieren una especificidad regional para la implementación de la reserva en los ancianos sanos, la asociación apareció en una dirección no esperada: una correlación *negativa* entre la puntuación de reserva cognitiva y la integridad de la sustancia blanca en el cuerpo calloso anterior. Aunque estos datos podrían indicar que niveles más altos de reserva sugieren una capacidad aumentada para tolerar los cambios estructurales relacionados con el envejecimiento, como se ha argumentado antes y según trabajos anteriores, en un cerebro libre de alteraciones, intuitivamente debería esperarse una relación *positiva* entre medidas de reserva y medidas de integridad estructurales del cerebro.

Ahondando en esta controversia de la bibliografía, tanto de datos volumétricos en sustancia gris como en sustancia blanca, los autores de este capítulo propusieron que una explicación alternativa podría ser que algunos de los individuos considerados «normales» en estudios anteriores tuvieran un proceso neurodegenerativo subyacente, concretamente una *enfermedad de Alzheimer preclínica*. En las investigaciones actuales sobre demencia, y particularmente en el caso de la enfermedad de Alzheimer, se enfatiza la necesidad de identificar estadios muy tempranos de demencia o condiciones con riesgo de demencia que, aunque no muestren todavía síntomas claramente objetivables, indiquen la presencia de la enfermedad en el cerebro. La utilización de *biomarcadores* es esencial para este objetivo. Un biomarcador, como su nombre indica, es un marcador biológico, cuantificable o mesurable que se utiliza como indicador de, en este caso, un proceso biológico patógeno. Uno de los marcadores más tempranos para la enfermedad de Alzheimer es la reducción de la concentración de la proteína β-amiloide ($A\beta_{1-42}$) en el líquido cefalorraquídeo, que se produce varios años antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, puede haber ancianos que cognitivamente sean normales y en los que, sin embargo, se esté desarrollando el proceso neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer, como se ha comentado en la introducción de este capítulo. Para corroborar esta posibilidad, los autores realizaron un estudio, en el que los valores de $A\beta_{1-42}$ se obtuvieron del líquido cefalorraquídeo en una muestra de ancianos cognitivamente preservados. Los resultados muestran una interacción clara entre la integridad de la sustancia blanca y los resultados en función del estado del biomarcador $A\beta_{1-42}$. Así, mientras que los ancianos sanos presentan la esperada correlación positiva que refleja una estructura de sustancia blanca más preservada, los individuos con niveles de $A\beta_{1-42}$ reducidos muestran una asociación negativa. De forma similar, en un trabajo posterior (ver Arenaza-Urquijo et al. 2013) demostramos una interacción clara entre

la atrofia cerebral de determinadas regiones críticas para la enfermedad como el hipocampo o la corteza parietal inferior en el mismo sentido, es decir correlaciones negativas entre el volumen o grosor cortical de estas regiones y las estimaciones de reserva sólo en el grupo de personas con valores de $A\beta_{1-42}$ alterados. Esto sugiere que estas personas están tolerando un proceso neuropatológico más avanzado aun sin presentar síntomas de la enfermedad. Estos dos estudios, por tanto aportan evidencia que las estimaciones de reserva cognitiva se asocian con la capacidad de minimizar el daño cerebral incluso en estos estadios presintomáticos. Véase el recuadro 7-3 para un resumen de las conclusiones de los trabajos sobre el modelo pasivo que emplearon técnicas de neuroimagen.

> En contraste con los estudios de envejecimiento sano, los trabajos realizados en pacientes muestran de modo congruente que mayores estimaciones de reserva se asocian con un daño cerebral más avanzado.

En efecto, diversos trabajos confirman las observaciones tempranas de RM volumétrica que indican que, al considerar individuos con demencia en un grado de gravedad clínica similar, niveles más altos de reserva (educación y ocupación) se relacionan con mayor daño cerebral, por ejemplo: Perneczky et al. (2010), examinando medidas de atrofia cerebral; Teipel et al. (2009), utilizando imagen por tensor de difusión, y Querbes et al. (2009), analizando los patrones de grosor cortical. Además, en el trabajo de los autores del capítulo, empleando una metodología similar a la de Teipel et al., se observó que los pacientes con deterioro cognitivo leve presentaban correlaciones negativas con las medidas de reserva cognitiva en áreas características de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo tractos relevantes asociativos, comisurales y límbicos. Las zonas afectadas incluían segmentos del cuerpo calloso, el cíngulado, el fascículo longitudinal inferior y superior, y el fascículo inferior frontooccipital. Este hecho refuerza la noción de la especificidad regional cuando se exploran correlatos estructurales cerebrales del constructo de la reserva.

Recuadro 7-3. Conclusiones principales del conjunto de trabajos de investigación del modelo pasivo o reserva cerebral mediante técnicas de neuroimagen

- El impacto de la reserva en los parámetros estructurales cerebrales puede ser regionalmente específico. Aunque existe en la bibliografía un conjunto de estudios que relacionan medidas de reserva con el tamaño global de la cabeza o el cerebro, también existe una especificidad. Un ejemplo es la investigación de Valenzuela et al. (2008), que muestra que la reserva modula el grado de atrofia hipocampal, pero no el cerebro en general. Otro ejemplo es el de los hallazgos en integridad de la sustancia blanca recién comentados.
- En un cerebro normal, incluso envejecido, la ventaja conferida por el hecho de haber estado expuesto a ambientes que contribuyen a aumentar la reserva se traduce en cerebros de mayor volumen o mayor integridad de la sustancia blanca. La observación de correlaciones negativas podría estar indicando casos en que los pacientes con mayores niveles de reserva están tolerando un mayor grado de alteraciones patológicas subyacentes aún sin presentar ningún síntoma; por lo tanto se trataría de casos incipientes de enfermedades neurodegenerativas.

Evidencias del modelo activo de la reserva aportadas por estudios de neuroimagen

Las primeras evidencias que apoyan el modelo activo de la reserva empleando neuroimagen funcional provienen de estudios con PET o, incluso, con técnicas como la inhalación de xenón-33 para medir el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo de la glucosa regionales en condición de reposo. Las investigaciones de este tipo, habitualmente realizadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer, indican que las personas con mayores niveles de educación u ocupación presentan un menor flujo sanguíneo en áreas típicas de demencia, particularmente en la región temporoparietal. Sin embargo, los estudios con técnicas de neuroimagen funcional que mejor apoyan al modelo activo de la reserva son probablemente aquellos realizados con PET o RMf, en los que las medidas de actividad cerebral se obtienen mientras los participantes se encuentran realizando tareas cognitivas.

> Los trabajos que utilizan técnicas de neuroimagen funcional muestran reorganizaciones de redes cerebrales en función de los índices de reserva cognitiva, que cambian de forma progresiva desde la juventud hasta el envejecimiento o hasta el proceso de la enfermedad de Alzheimer.

Como se verá a continuación, estas reorganizaciones reflejan en general mayor eficacia en la utilización de circuitos cerebrales ante demandas cognitivas en las personas con altos índices de reserva cognitiva, incluidas aquellas con enfermedad de Alzheimer incipiente.

El grupo de Yaakov Stern en la Universidad de Columbia fue pionero en este tipo de estudios. Su paradigma conductual ha incluido el estudio de cómo las diferencias de activación cerebral entre una condición basal con pocas demandas y una condición visual compleja varían en función de las medidas de reserva cognitiva. Estos estudios han identificado circuitos específicos relacionados con la reserva, así como correlaciones negativas entre la expresión de regiones relacionadas con la ejecución de la tarea y las medidas de reserva cognitiva, proporcionando evidencia acerca de la denominada *eficacia funcional* (reserva neural). Las personas con alta reserva cognitiva tienden a mostrar menores activaciones cerebrales al realizar las tareas cognitivas a un mismo nivel conductual, lo que sugiere una mayor eficacia de las redes neuronales para resolver las tarea. Además, la expresión de los circuitos relacionados con la reserva cognitiva puede tener un signo inverso si se trata de personas jóvenes o de edad avanzada. En consecuencia, Stern et al. (2005) observaron un incremento lineal positivo entre la complejidad de la tarea y la expresión de estos circuitos en el primer grupo y una correlación negativa en el grupo de personas de edad avanzada. Estos hallazgos reflejan lo que Stern (2009) ha

denominado *capacidad neural*, evidenciando que un sistema más efectivo (con mayor capacidad, en jóvenes) sigue aumentando su actividad a medida que incrementa la demanda cognitiva, mientras que otro menos capaz (en personas de edad avanzada) colapsa su actividad en un momento en el que la demanda cognitiva supera sus capacidades. Finalmente, existen evidencias que el uso de redes cerebrales funcionales asociadas con las puntuaciones de reserva cognitiva, topográficamente tienden a localizarse más en los lóbulos frontales en personas de edad avanzada que en personas jóvenes. Estos resultados son congruentes con las hipótesis más prevalentes que sitúan en estos lóbulos los cambios de actividad más frecuentemente asociados con compensaciones conductuales.

En una serie de estudios coordinados por los firmantes de este capítulo, se planteó avanzar más en el estudio de las características del modelo activo de la reserva empleando técnicas de neuroimagen. Respecto a las investigaciones realizadas con anterioridad, los trabajos del grupo se caracterizaron por: *a)* intentar integrar información funcional y estructural en la población estudiada, *b)* incluir a pacientes que atraviesen desde un envejecimiento sano hasta un proceso de demencia (p. ej., deterioro cognitivo leve, y *c)* estudiar cómo la reserva cognitiva modula la actividad cerebral durante la realización de tareas cognitivas de dominios no estudiados previamente (p. ej., lenguaje y función visuoperceptiva). Algunas de estas funciones pueden estar preservadas en estadios prodrómicos tempranos de demencia. Así, el estudio de estos dominios puede ayudar a comprender o determinar si los cambios relacionados con la reserva están implementados en pacientes antes de que las manifestaciones clínicas ocurran. Para finalizar, debe señalarse que en estudios de activación funcional, las regiones cerebrales influidas por la reserva a través de distintas poblaciones implican a áreas que, en la bibliografía previa, se han asociado directa o indirectamente al procesamiento de tipos específicos de tareas cognitivas. Por otra parte, se ha propuesto que la reserva puede afectar las tareas cognitivas a través de un mecanismo común. Uno de los objetivos principales de los trabajos investigación del grupo fue presentar más evidencia para la existencia de un mecanismo específico de la implementación de la reserva.

A modo de síntesis, los diferentes estudios realizados por el grupo sugieren que, en el envejecimiento sano, puntuaciones más altas de reserva cognitiva se relacionan con volúmenes cerebrales regionales y globales más preservados y un reclutamiento de redes más reducido, pero más efectivo, durante las demandas cognitivas. En el primero de estos estudios, de Solé-Padullés et al. (2009), se puso de manifiesto que los ancianos sanos que puntuaban más alto en el cuestionario de reserva cognitiva se caracterizaban por tener mayores volúmenes cerebrales (se efectuaron correcciones por edad, género y volumen intracraneal). Lo interesante fue observar que esta variación estructural coexistía con asociaciones negativas entre la reserva cognitiva y la actividad cerebral medida mediante RMf (en los lóbulos frontales de forma bilateral, el cerebelo, la corteza temporal derecha y el tálamo izquierdo) durante una tarea de codificación de información visual (fig. 7-4 A). Estos resultados se reprodujeron en un trabajo en el que se halló que mayores puntuaciones de reserva cognitiva se correspondían con mayores volúmenes de sustancia gris en áreas frontales y parietales. A nivel funcional en este último estudio se utilizó la RMf con una tarea de memoria de trabajo (*n-back*). Cuando la actividad cerebral se relacionó con la variable de reserva cognitiva, se observó una actividad reducida en aquellos individuos con altas puntuaciones de reserva cognitiva, en la red neuronal implicada en la memoria de trabajo (fig. 7-4 A). Finalmente, utilizando una herramienta que permite ajustar vóxel a vóxel los efectos de la atrofia cerebral (*biological parametric mapping*, BPM), se observó que los resultados no se mantenían. En consecuencia, puede deducirse que las características anatómicas subyacentes a las áreas que presentan mayor eficiencia funcional son directamente relevantes para que esta propiedad funcional exista. Posteriormente, al estudiar la función del lenguaje en una muestra independiente (utilizando una tarea de comprensión lingüística), se observó una actividad reducida a medida que aumentaban las estimaciones de reserva cognitiva en ancianos sanos. La tarea era pasiva, en aras de investigar un dominio cognitivo no afectado en pacientes, y consistía en la escucha de narrativas habladas, neutrales (sin contenidos emocionales), sobre hechos de la vida diaria. En este estudio también se analizaron las áreas de desactivación, centrándose en aquellas que constituyen el circuito de activación (CAD) (v. capítulo 5) por defecto.

El CAD incluye regiones funcionalmente conectadas, sobre todo regiones prefrontales dorsales y ventromediales, la corteza posteromedial (cingulado posterior, *precuneus* y corteza retrosplenial) y áreas inferiores parietales. Este sistema está más activo durante tareas pasivas (p. ej., fijación pasiva, reposo) respecto a la realización de tareas dirigidas a objetivos. Además, muestra una disfunción en estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer y, en menor medida en el envejecimiento. Así, en estos trabajos, el grupo de autores de este capítulo observó evidencias de que la reserva cognitiva modula no sólo las activaciones relacionadas con la tarea, sino también las desactivaciones del CAD, ya que los ancianos sanos con puntuaciones más altas de reserva cognitiva mostraban menores desactivaciones de esta red. El grado de desactivación de este circuito refleja el esfuerzo cognitivo; por lo tanto, este patrón de decremento en la actividad de este circuito en aquellos individuos que muestran más altas puntuaciones de reserva cognitiva sugiere recursos más eficientes, además de un procesamiento más automático o efectivo.

En el caso de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, como se ha mencionado antes, los trabajos del grupo de autores de este capítulo muestran correlaciones negativas entre las características anatómicas cerebrales y la reserva cognitiva, mientras que en el aspecto funcional la reserva cognitiva está relacionada con una expresión mayor de las redes funcionales durante las demandas cognitivas. Éste fue el caso de la primera investigación del grupo, que incluía una tarea de codificación visual, en la que en la RMf de pacientes con enfermedad de Alzheimer se observaron activaciones positivas, relacionadas con las medidas de reserva cognitiva, en la circunvolución lingual y en el cingulado anterior (fig. 7-4 B). Otros análisis revelaron regiones de interacción en la circunvolución temporal superior y en el lóbulo parietal, en las que la relación entre las medidas de la reserva cognitiva y la actividad cerebral eran más negativas para los individuos sanos que para pacientes

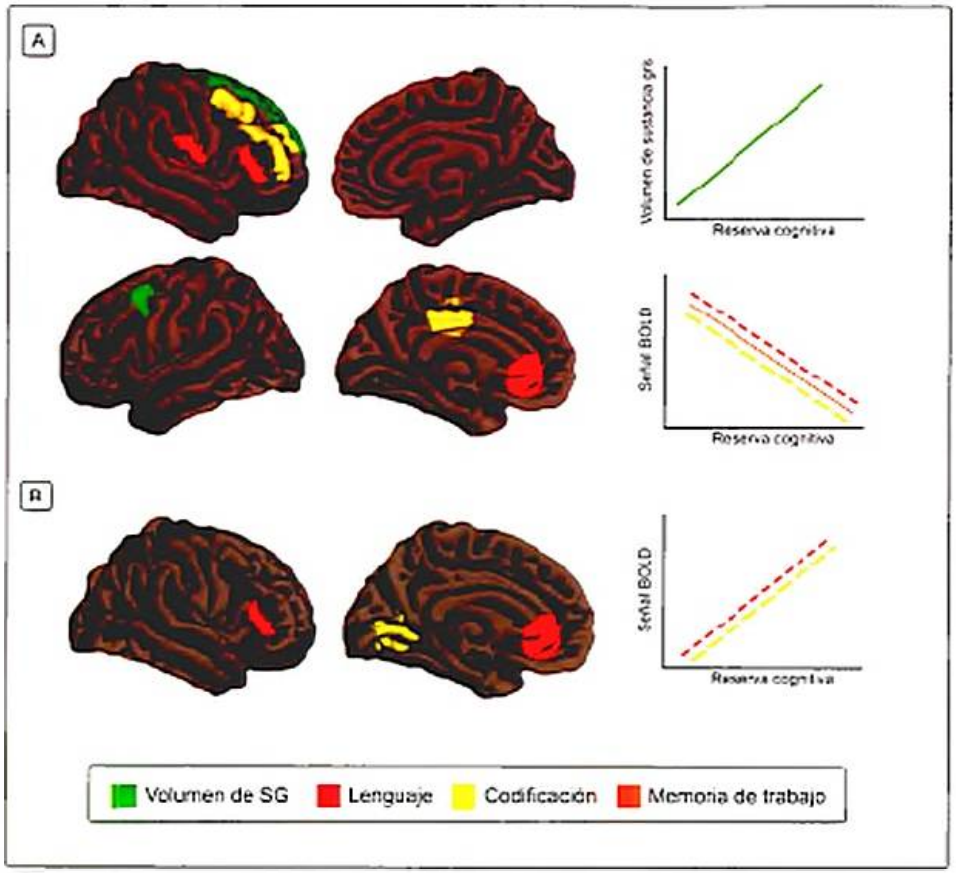


Figura 7-4. A) Representación esquemática de las asociaciones entre las medidas de reserva, los volúmenes regionales y la actividad cerebral durante el procesamiento de tareas de lenguaje, codificación de información laprendizajel y memoria de trabajo, estudiadas en individuos sanos. Como se observa en las gráficas de correlación, las asociaciones son positivas para el volumen cerebral, mientras que son negativas para la actividad cerebral. Los lóbulos frontales están claramente implicados en las tres tareas cognitivas estudiadas. B) Representación esquemática de las asociaciones entre las medidas de reserva y la actividad cerebral en pacientes. Las asociaciones son positivas en las tareas de lenguaje y codificación, lo que probablemente indique mecanismos compensación para aquellos pacientes con más altas puntuaciones de reserva. BOLD: señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre; SG: sustancia gris.

con enfermedad de Alzheimer. En resumen, en estos trabajos los autores observaron mayores activaciones cerebrales ante tareas cognitivas en pacientes con altas estimaciones de reserva cognitiva. Dado que estos pacientes también presentaban mayores índices de atrofia cerebral, los resultados sugieren que altos índices de reserva cognitiva se asocian con mayor capacidad de sobreexpresar determinados circuitos para compensar a nivel cognitivo un grado avanzado de daño cerebral.

Finalmente, en un estudio posterior se utilizó una adaptación de una prueba visuoperceptiva y se incluyeron pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico puro (se verificó que todos los pacientes incluidos realizaran la tarea dentro de la normalidad). En este caso el estudio de neuroimagen fue multimodal, integrando información RMf, imagen por tensor de difusión y medidas volumétricas de sustancia gris. El primer análisis incluía información funcional con un análisis de componentes independientes para describir la red funcional de la tarea, que covariaba positivamente con el procesamiento de los estímulos visuales complejos y negativamente con el CAD. Los resultados de la RMf sirvieron de base para definir el circuito anatómico del subyacente, del cual se extrajo el volumen de sustancia gris (de las regiones activadas y desactivadas). Además, se estimó la integridad de la sustancia blanca de las fibras que conectaban las regiones corticales. En cuanto a la reserva cognitiva, de acuerdo con los hallazgos previos, se observó que los casos de deterioro cognitivo leve con niveles más altos de reserva cognitiva mostraban mayor atrofia en las áreas de sustancia gris cortical de este circuito y una integridad reducida en las fibras que conectaban estas regiones. En resumen, y de forma complementaria a estudios anteriores, este trabajo indica que en estadios prodrómicos de demencia una mayor estimación de reserva cognitiva permite tolerar un mayor daño en un circuito de procesamiento visual complejo. Aun así, el cerebro de estas personas puede compensar o contrarrestar este daño mediante sobreactivaciones funcionales de dicho circuito, que dan por resultado niveles de rendimiento comparables a los de personas con bajos niveles de reserva y una anatomía más preservada.

RESUMEN Y DIRECCIONES FUTURAS

Las propuestas teóricas realizadas a partir de observaciones clínicas o epidemiológicas iniciadas en la década de 1990 mediante la introducción del concepto de reserva cognitiva o cerebral, han permitido catalizar un conjunto de evidencias posteriores que indica claramente que este constructo psicológico tiene una repercusión real en cuanto a variable moduladora de la manifestación de los cambios cerebrales subyacentes al proceso de envejecimiento o a la enfermedad. En este último caso, la enfermedad de Alzheimer ha sido el modelo más claramente estudiado, aunque existen trabajos no comentados en este capítulo acerca de otros trastornos, como la vasculopatía cerebral, la enfermedad de Parkinson, los traumatismos craneoencefálicos, la esclerosis múltiple y la esqui-

zofrenia, entre otros. En todos estos casos, se ha tendido a corroborar el argumento principal de la teoría de la reserva cognitiva o cerebral, es decir, aquellos pacientes con mayores estimaciones de reserva pueden tolerar un mayor daño en sus cerebros, minimizando el impacto de la enfermedad en las manifestaciones clínicas. Cuando se tienen en cuenta enfermedades neurodegenerativas que pueden situarse en una fase preclínica, esto tiene unas implicaciones prácticas claras, puesto que si se logra atenuar y retrasar la manifestación sintomática, ello debería redundar en una mejor calidad de vida para el paciente. Debido a la importancia de esta última observación, futuras investigaciones deberían dirigirse a consensuar de forma más clara qué tipo de actividades y con qué características concretas (intensidad, duración en el tiempo, momento de exposición a la actividad) se relacionan con este mecanismo protector y cuáles son sus límites o interacciones con factores biológicos en el contexto de personas con factores de riesgo de deterioro cognitivo (p. ej., portadores del alelo ε4 de la apolipoproteína E, biomarcadores positivos para una enfermedad, etc.).

Conceptualmente, un aspecto clave que la investigación en reserva cognitiva y cerebral ha revelado de forma clara es que la reserva, más que una capacidad estática, es una capacidad dinámica del cerebro que se mantiene durante toda la vida. Por ello, probablemente la reserva –tanto en sus acepciones del modelo activo como en las del modelo pasivo– tenga mucho que ver desde el punto de vista fisiológico con el concepto de plasticidad cerebral. La plasticidad cerebral es una propiedad intrínseca del sistema nervioso y, aunque la edad limita esta capacidad por cambios plásticos, se mantiene a lo largo de la vida. Así, una posible aproximación conceptual es considerar la reserva como un *índice de plasticidad* (v. cap. 6). Desde esta perspectiva, la exposición durante la vida a ambientes que contribuyen a aumentar la reserva interactuaría con las predisposiciones del genotipo, y conferiría a individuos particulares un potencial de plasticidad cerebral determinado. Como se ha visto a través de los estudios epidemiológicos y de neuroimagen, en general parece que las variables de reserva como la educación y la ocupación, entre otras, acentúan la probabilidad de que se manifieste una *plasticidad adaptativa o positiva* en individuos sanos. No obstante, si es cierto que –como formula Stern– los pacientes con alta reserva presentan un deterioro cognitivo más acelerado superado un determinado umbral de afectación clínica y cerebral, debería investigarse si en el contexto de un cerebro enfermo, la reserva podría también acelerar procesos de *plasticidad maladaptativos*.

> **i** Los trabajos de neuroimagen han contribuido de forma muy destacada a confirmar la predicción principal de la teoría de la reserva cerebral o cognitiva, mostrando que en individuos sanos mayores estimaciones corresponden con cerebros más preservados estructuralmente y más eficientes funcionalmente. En el caso de la enfermedad, y de forma importante, también han ayudado a entender cómo los pacientes con altos niveles de reserva cognitiva, a pesar de presentar un proceso neuropatológico más avanzado, pueden mostrar una compensación funcionalmente y presentar síntomas clínicos atenuados.

Parece que un mecanismo común lo constituyan las sobreactivaciones de circuitos cerebrales que, pese a estar morfológicamente más dañados, conservarían una mayor potencialidad funcional. Es posible que esto sea así porque durante las etapas de mayor exposición a ambientes de tipo educacional, ocupacional o actividades físicas y sociales, estos circuitos maduraron de forma óptima. En esta dirección, otra línea de investigación en el futuro probablemente deba ir dirigida a determinar si la exposición a este tipo de ambientes tiene el mismo impacto (en cuanto a la capacidad de resistencia del cerebro cuando éste esté envejecido) si ha tenido lugar principalmente en edades de maduración cerebral (infancia-adolescencia) o si se realiza de forma prioritaria en edades posteriores (adultez o incluso más adelante).

Otra aportación interesante de los datos de neuroimagen, particularmente en estudios de neuroimagen funcional, es el relativo consenso que existe con respecto a una cierta convergencia entre las medidas de reserva y la actividad de los lóbulos frontales. Stern ha sugerido que la reserva estaría relacionada con un mecanismo cognitivo fundamental, probablemente implicado en la capacidad ejecutiva, o el control cognitivo. Como es sabido, la corteza prefrontal dorsolateral subyace de forma importante a este tipo de procesos y representa la principal región cerebral con capacidad de evocar mecanismos compensatorios funcionales en el envejecimiento. Por otro lado, existen trabajos que indican posibles especificidades en la implementación neurofuncional de la reserva en función del tipo de tarea cognitiva que se esté investigando. Futuros trabajos, que probablemente empleen técnicas de conectividad funcional, deberían a ayudar a comprender mejor si mayores estimaciones de reserva se traducen en un sistema ejecutivo que habilite de forma más eficiente el funcionamiento de regiones específicas en un proceso de tipo *top-down* (v. capítulos 10 y 15) y cómo esto se modula en función del grado de daño estructural en pacientes con distintas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Alexander GE, Furey ML, Grady CL et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Azheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. Am J Psychiatry 1997;154:165-72.

Anchisi D, Borroni B, Franceschi M et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Arch Neurol 2005;62:1728-33.

Arenaza-Urquijo EM, Bosch B, Sala-Llonch R et al. Specific anatomic association between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. Am J Geriatr Psychiatry 2011;19:33-42.

Arenaza-Urquijo EM, Molinuevo JL, Sala-Llonch R, et al. Cognitive reserve proxies relate to gray matterloss in cognitivelyhealthy-elderswithabnormalcerebrospinal fluid amyloid-βlevels. Journal of Alzheimer'sDisease (en prensa).

Artero S, Tiemeier H, Prins ND et al. Neuroanatomical localization and clinical correlates of white matter lesions in the elderly. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1304-8.

Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healty and pathological aging. Brain Topogr 2011;24:340-57.

Bartrés-Faz D, Serra-Grabulosa JM, Sun FT et al. Functional connectivity of the hippocampus in elderly with mild memory dysfunction carrying the APOE epsilon4 allele. Neurobiol Aging 2008;29:1644-53.

Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. Biol Psychol 2009;80:256-9.

Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Cortex 2010;46:451-61.

Brehmer Y, Li SC, Straube B, Stoll G et al. Comparing memory skill maintenance across the life span: preservation in adults, increase in children. Psychol Aging 2008;23:227-38.

Christensen H, Batterham PJ, Mackinnon AJ et al. Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. Am J Geriatr Psychiatry 2009;17:218-26.

Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G et al. Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. Neurology 1999;53:189-96.

Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:1166-70.

Colcombe SJ, Kramer AF, McAuley E et al. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. J Mol Neurosci 2004;24:9-14.

Daffner KR, Ryan KK, William DM et al. Age related differences in novelty and target processing among cognitively high performing adults. Neurobiol Aging 2005;26:1123-295.

Davis SW, Denis NA, Daselaar SM et al. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. Cereb Cortex 2008;18:1201-9.

Dik MG, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. Clin Exp Neuropsychol 2003;25:643-53.

Driscoll I, Renick SM, Troncoso JC et al. Impact of Alzheimer's pathology on cognitive trajectories in nondemented elderly. Ann Neurol 2006;60:688-95.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 2010;9:1118-27.

Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. Neurology 2003;60:831-6.

Fernández-Espejo D, Junqué C, Vendrell P et al. Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. Brain Inj 2008;22:882-90.

Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. Curr Psychiatry Rep 2010;12:20-7.

Grady CL. Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. Can J Exp Psychol 2002;56:208-20.

Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. Neuropsychologia 2005;43:1466-81.

Gurland BJ, Wilder D, Cross P et al. Relative rates of dementia by multiple case definitions, over two prevalence periods, in three cultural groups. Am J Geriatr Psychiatry 1995;3:6-20.

Gutchess AH, Welsh RC, Hedden T et al. Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. J Cogn Neurosci 2005;17:84-96.

Habeck C, Hilton HJ, Zarahn E et al. Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. Neuroimage 2003;20:1723-33.

Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S et al. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. Arch Neurol 2007;64:1749-54.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010;9:119-28.

Jones RN, Manly J, Glymour MM et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. J Int Neuropsychol Soc 2011;17:1-9.

Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21:65-73.

Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. Neurology 1993;43:13-20.

Katzman R, Terry R, DeTeresa R et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol 1988;23:138-44.

Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? Trends Neurosci 2008;31:163-9.

Kidron D, Black SE, Stanchev P et al. Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. Neurology 1997;49:1504-12.

Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med 2006;144:73-81.

Lazarov O, Robinson J, Tang YP et al. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. Cell 2005;120:701-13.

Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ et al. Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. Neuron 2002;33:827-40.

Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:14504-9.

Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Stern Y. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005;18:213-7.

Medina DA, Gaviria M. Diffusion tensor imaging investigations in Alzheimer's disease: the resurgence of white matter compromise in the cortical dysfunction of the aging brain. Brain Imaging Behav 2008;4:737-42.

Middleton LE, Mitnitski A, Fallah N et al. Changes in cognition and mortality in relation to exercise in late life: a population based study. PLoS One 2008;3:e3124.

Minoshima S, Giordani B, Berent S et al. Metabolic reduction in the posterior cingulated cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 1997;42:85-94.

Morcom AM, Good CD, Frackowiak RS, Rugg MD. Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. Brain 2003;126:213-29.

Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. Dementia 1995;6:55-62.

Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference education and risk of dementia: findings from the Nun Study. J Clin Exp Neuropsychol 2003;25:671-9.

Nebes RD, Meltzer CC, Whyte EM et al. The relation of white matter hyperintensities to cognitive performance in the normal old: education matters. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2006;13:326-40.

Pengas G, Hodges JR, Watson P, Nestor PJ. Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2010;31:25-33.

Perls T. Dementia-free centenarians. Exp Gerontol 2004;39:1587-93.
Perneczky R, Haussermman P, Drzezga A et al. Fluoro-deoxy- glucose positron emission tomography correlates of impaired activities of daily living in dementia with Lewy bodies: implications cognitive reserve. Am J Geriatr Psychiatry 2009;17:188-95.
Perneczky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, et al. MIRAGE StudyGroup. Head circumference, atrophy, and cognition: implicationsforbrain reserve in Alzheimer disease. Neurology 2010 Jul13;75(2):137-42.
Persson J, Lustig C, Nelson JK, Reuter-Lorenz PA. Age differences in deactivation: a link to cognitive control? J Cogn Neurosci 2007;19:1021-32.
Petrella JR, Prince SE, Wang L et al. Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. PLoS One 2007;2:e1104.
Querbes O, Aubry F, Pariente J et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. Brain 2009;132:2036-47.
Rami L, Serradell M, Bosch B et al. Perception Digital Test (PDT) for the assessment of incipient visual disorder in initial Alzheimer's disease. Neurologia 2007;22:342-7.
Raz N, Gunning-Dixon F, Head D et al. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging 2004;25:377-98.
Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex 2005;15:1676-89.
Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. Behav Neurosci 2003;117:1169-80.
Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. Neuropsychology 2007;21:149-57.
Rolstad S, Nordlund A, Eckerstrom C et al. High education may offer protection against tautopathy in patients with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2010;21:221-8.
Roxio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2005;4:705-11.
Roxio S, Spulber G, Nieminen LJ et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. Neurobiol Aging 2010;31:1927-36.
Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. Gerontologist 1997;37:433-40.
Sala-Llonch R, Bosch B, Arenaza-Urquijo EM et al. Greater default-mode network abnormalities compared to high order visual processing systems in amnestic mild cognitive impairment: an integrated multi-modal MRI study. J Alzheimers Dis 2010;22:523-39.
Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. Cereb Cortex 2004;14:721-30.
Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. Neuropsychology 1993;7:273-95 21.
Satz P, Cole MA, Hardy DJ, Rassovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. J Clin Exp Neuropsychol 2010;33:121-30.
Satz P, Morgenstern H, Miller EN et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:503-11.
Scahill RI, Schott JM, Stevens JM. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:4703-7.
Scarmeas N, Habeck C, Anderson KE et al. Altered PET functional brain responses in cognitively intact elderly persons at risk for Alzheimer disease (carriers of the epsilon4 allele). Am J Geriatr Psychiatry 2004;12:596-605.
Scarmeas N, Levy G, Tang MX et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. Neurology 2001;57:2236-42.
Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. Neurology 2007;69:1084-93.
Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA 2009;302:627-37.
Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol 2006;59:912-21.
Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. Brain 2003;19:1215-27.
Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Association of subclinical cognitive deficits with extrapyramidal signs in Alzheimer's disease. Neurology 1995;45:2049-53.
Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement: a relationship. Arch Neurol 1995;52:95-8.
Sliwinski M, Buschke H. Cross-sectional and longitudinal relationships among age, cognition, and processing speed. Psychol Aging 1999;14:18-33.
Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. Ann Intern Med 2003;139:450-4.
Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009;30:1114-24.
Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory task and years of education in young and older adults. Neuropsychology 2005;19:181-92.
Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? Brain 2004;127:1191-9.
Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? Neurology 1999;53:1942-7.
Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994;271:1004-10.
Stern Y, Habeck C, Moeller J et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. Cereb Cortex 2005;15:394-402.
Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. Ann Neurol 1995;37:590-5.
Stern Y, Zarahn E, Hilton HJ et al. Exploring the neural basis of cognitive reserve. J Clin Exp Neuropsychol 2003;25:691-701.
Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. Brain 2010;133:362-72.
Sunderland T, Linker G, Mirza N et al. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. JAMA 2003;298:2094-103.
Swan GE, Carmelli D. Curiosity and mortality in aging adults: a 5-years follow-up of the Western Collaborative Group Study. Psychol Aging 1996;11:449-53.
Teipel SJ, Meindl T, Wagner M et al. White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2009;17:571-83.
Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel MPJ, Jolles J. Head size and cognitive ability in nondemented elders are related. Neurology 2001;56:969-971.
Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: cellular and cortical network mechanisms. Brain Res Rev2007;56:198-213.
Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. Psychol Med 2006;36:441-54.
Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W et al. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. PLoS One 2008; 3:e2598.

Vance DE, Roberson AJ, McGuinness TM, Fazeli PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2010;23:1-8.

Wang HX, Karp A, Herlitz A et al. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. Neurology 2009;72:253-9.

Wang L, Larson EB, Bowen JD van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. Arch Intern Med 2006;116:1115-20.

Weuve J, Kang JH, Manson JE et al. Physical activity, including walking and cognitive function in older women. JAMA 2004;292:1454-61.

White L, Katzman R, Losonczy K et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. J Clin Epidemiol 1994;47:363-74.

Willerman L, Schultz, Rutledge JN, Bigler ED. In vivo brain size and intelligence. Intelligence 1991;15:223-8.

Wilson RS, Evans DA, Bienias JL et al. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. Neurology 2003;61:1479-85.

Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. JAMA 2002;287:742-8.

Revisiones

Anstey K, Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. Gerontology 2000;46:163-77.

Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functionalimaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healty and pathologicalaging. BrainTopogr 2011;24:340-57.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 2008;1124-38.

Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. Psychol Aging 2002;17:85-100.

Fazekas F, Ropele S, Enzinger C et al. MTI of white matter hyperintensities. Brain 2005;128:2926-32.

Ince P. Dementia with Lewy bodies. Review. Adv Exp Med Biol 2001;487:135-45.

Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ et al. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:M940-57.

Lehtovirta M, Laakso MP, Frisoni GB, Soininen H. How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. Neurobiol Aging 2000;21:293-300.

Mercado E 3rd. Neural and cognitive plasticity: from maps to minds. Psychol Bull 2008;134:109-37.

Milgram NW, Siwak-Tapp CT, Araujo J, Head E. Neuroprotective effects of cognitive enrichment. Ageing Res Rev 2006;5:354-69.

Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM et al. Mediterranean diet and cognitive decline. Public Health Nutr 2004;7:959-63.

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. Annu Rev Neurosci 2005;28:377-401.

Raz N, Rodrigue M. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. Neurosci Biobehav Rev 2006;30:730-48.

Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia 2009;47:2015-28.

Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging in normal aging and neuropsychiatric disorders. Eur J Radiol 2003;45:244-55.

Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. Ageing Res Rev 2004;3:369-82.

Libros

Bartrés-Faz D, Redolar-Ripoll D, eds. Bases genéticas de la conducta. Barcelona: UOC, 2008.

Christensen H, Anstey KJ, Leach LS, Mackinnon AJ. Intelligence, education, and the brain reserve hypothesis. En: Craik FIM, Salthouse TA, eds. The handbook of aging and cognition. 3ª ed. New York: Psychology Press, 2008.

Stern Y, ed. Cognitive reserve: theory and applications (Studies on neuropsychology, neurology and cognition). Philadelphia: Taylor & Francis, 2007.

Valenzuela MJ. Maintain your Brain. Sidney: ABC Books, 2011.

Evolución filogenética y desarrollo ontogenético de las funciones cognitivas

8

R. Pascual Urzúa

Resumen conceptual

- ✓ El estudio de la filogenia del sistema nervioso, particularmente su cerebro, permite comprender de mejor forma tanto similitudes como diferencias entre los sistemas neurales de las diversas especies. Una de ellas corresponde a las funciones cognitivas. Aunque resulta discutible si las funciones cognitivas constituyen un logro exclusivo del cerebro humano, sí puede afirmarse con cierta certeza que alcanzan su máxima complejidad en él.
- ✓ Por otro lado, el estudio de la ontogenia cerebral se encuentra estrechamente relacionado con su evolución, pues durante el desarrollo cerebral se recapitula en alguna medida su historia evolutiva.
- ✓ En el presente capítulo se estudia el surgimiento de las funciones cognitivas durante la filogenia homínida tomando como referencia indirecta los registros fósiles que muestran, por una parte, el incremento aproximado que ha experimentado el volumen del cerebro a través de la evolución homínida y, por otra, la forma en que su función se ha plasmado bajo diversas formas de expresión conductual, desde instrumentos muy burdos hasta las expresiones artísticas y «protoliterarias».
- ✓ Con respecto al desarrollo cerebral individual (ontogenia), se analiza la manera en que se construye el cimiento que dará vida a las funciones cognitivas, centrándose esencialmente en su corteza cerebral. Como se verá, la ontogenia cortical es bastante más prolongada de lo que se cree, iniciándose desde la etapa embrionaria hasta bien entrada la adolescencia, y el papel que desempeñan los genes y la experiencia se va modificando de acuerdo con la etapa ontogenética en que se encuentre el individuo.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer y comprender la forma en que el aumento del volumen cerebral homínido se relaciona con la complejidad de las funciones cognitivo-motoras.
- Describir las principales tendencias evolutivas que experimenta la corteza cerebral.
- Definir y relacionar la importancia que tuvo (y tiene) la red neural dedicada a funciones semánticas en la evolución de la cognición humana.
- Describir y relacionar los principales hechos prenatales que tienen lugar en el desarrollo de la corteza cerebral humana, así como aquellos trastornos que pueden alterar la ontogenia de las funciones cognitivas.
- Conocer, comprender y relacionar el desarrollo posnatal de aquellas regiones corticales asociadas al surgimiento de las funciones cognitivas durante la infancia, especialmente las regiones de asociación prefrontal y parietotemporal.

FILOGENIA CEREBRAL Y SURGIMIENTO DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Generalidades

«En la Edad Media, solíamos llevar a los animales a juicio. Aunque parezca increíble, presentábamos a animales ante un jurado y los hacíamos responsables de sus actos. Entre los años 824 y 1845, en Europa, los animales no salían bien librados cuando violaban las leyes de los hombres o a veces cuando meramente les incomodaban. Al igual que los criminales comunes, también podían ser detenidos y encarcelados (los criminales animales y humanos eran encerrados en la misma prisión), acusados de cometer fechorías por las que eran juzgados. La justicia les asignaba un abogado, que los representaba y los defendía en el juicio. Algunos abogados se hicieron famosos por sus defensas de animales. Si el animal acusado era declarado culpable, se lo castigaba. El castigo solía ser de naturaleza retributiva, de modo que se le haría al animal lo que él había hecho, fuera lo que fuere... Una característica del cerebro humano, que es a la vez omnipresente y casi definitoria, es cuán reflexivamente construimos modelos en nuestra mente acerca de las intenciones, sentimientos y finalidades de otros, incluyendo animales y objetos.»

MICHAEL S. GAZZANIGA, *Human*, 2008

Una cuestión central acerca de la evolución de las funciones cognitivas es dilucidar los principios y mecanismos que han conducido a la evolución del cerebro, dando lugar al surgimiento de funciones progresivamente más complejas, entre las cuales se encuentra la capacidad de representación mental y simbólica (v. Material web. Contenido complementario. Procesamiento de la información: desde las bacterias hasta el sistema ganglionar). Considerando la ausencia de evidencias directas, no ha sido fácil establecer relaciones entre los cambios cerebrales y la emergencia de las funciones cognitivas. No obstante ello, ha sido posible avanzar estableciendo asociaciones entre el cambio en el volumen de la cavidad craneana y ciertas formas de representación simbólica, plasmadas físicamente bajo la forma de numerosos instrumentos líticos, utilización del fuego, adornos corporales y arte mobiliar y parietal. Un aspecto que claramente diferencia al hombre actual de sus antepasados bípedos y, ciertamente, de sus cercanos parientes primates no humanos, es el notable aumento del volumen cerebral. Este incremento tuvo su punto de partida con el primer bípedo (que existió hace unos 6-7 millones de años) cuyo volumen cerebral no superaba los 350 cm^3 hasta alcanzar aproximadamente los 1.350 cm^3 del cerebro del *Homo sapiens*, cuyo tamaño aparentemente no ha experimentado cambios significativos (al menos en su aspecto macroscópico) desde hace unos 300-400 mil años. Así, desde que el primer homínido surgió en la sabana africana, cuna de la humanidad, el volumen cerebral prácticamente se ha cuadruplicado (Fig. 8-1). De acuerdo con los registros fósiles, este «ascenso» no ha seguido un curso lineal ya que nuestros ancestros bípedos mantuvieron un volumen cerebral pequeño (350-450 cm^3) durante unos 3 millones de años, y luego, por alguna razón que se desconoce, hace un par de millones de años se produjo un crecimiento más o menos pronunciado.

Tal como se ha señalado en el capítulo 3, una forma de evaluar los cambios ocurridos en la evolución del cerebro humano es comparando su tamaño *relativo* en diferentes especies vivientes (v. Material web. Contenido complementario. Conducta, adaptación y organización del sistema nervioso). Se tomará como ejemplo el cerebro de uno de los mamíferos vivientes más grandes, el elefante. Con sus ~ 6.000 g de cerebro, claramente supera en más de 5 veces el peso del cerebro humano; sin embargo, si se considera su *cociente de encefalización*, este enorme mamífero posee un cerebro de *menor* tamaño que el nuestro: el cociente de encefalización del elefante alcanza un valor de 1,3, en tanto que el del cerebro humano alcanza a 7,4 (Tabla 8-1).

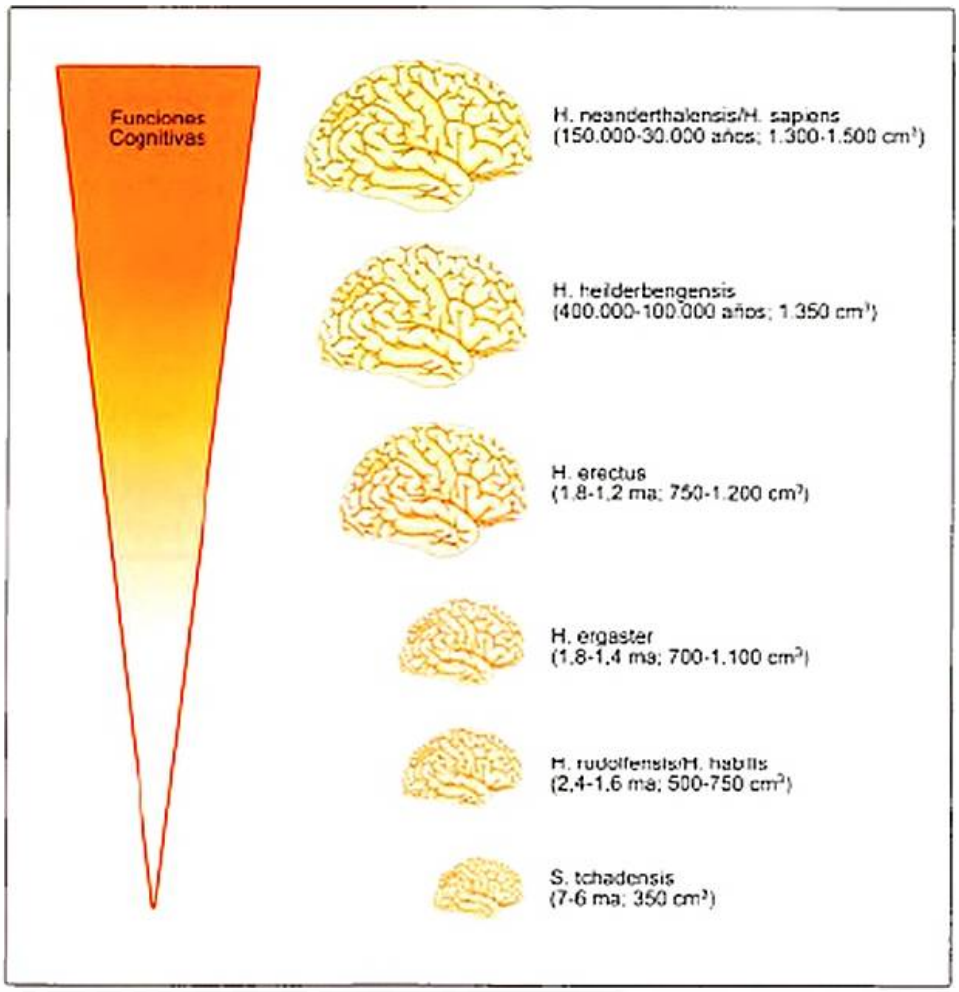


Figura 8-1. Representación esquemática del incremento del volumen cerebral en el transcurso de la evolución hominida. Se muestran algunos representantes de diferentes especies pertenecientes a la familia *Hominidae*, con su volumen cerebral aproximado (derecha) y el potencial surgimiento de las funciones cognitivas (izquierda). ma: millones de años.

Tabla 8-1. Cociente de encefalización de acuerdo con la relación peso cerebral/peso corporal en diferentes especies

Individuo	Peso cerebral (g)	Neuronas corticales (millones)	Cociente de encefalización[1]
Ser humano	1.350	11.500	7,4
Elefante	6.000	11.000	1,3
Chimpancé	400	6.200	2,3
Mono *Rhesus*	90	480	2,1
Perro	64	160	1,2
Zarigüeya	8	27	0,2
Rata	2	15	0,4
Ratón	0,3	4	0,5

[1] El cociente de encefalización se refiere al tamaño relativo del cerebro respecto al tamaño corporal estimado, para un animal de referencia.

> El cociente de encefalización se refiere al tamaño relativo del cerebro respecto a un tamaño corporal estimado para un animal arbitrariamente considerado como referente. Para calcular el cociente de encefalización debe conocerse el denominado *factor de encefalización* (C), de acuerdo con la siguiente fórmula: $C = E/S^r$, donde E corresponde al peso cerebral, S es el peso corporal, y r una constante que para los mamíferos va de 0,56 a 0,66.

La mayor encefalización alcanzada por los individuos del género *Homo* contribuyó probablemente a que en algún momento del largo recorrido del cerebro homínido emergiera una de sus principales capacidades humanas, la representación simbólica, en la que el lenguaje ocupó un lugar central, verdadero motor de la evolución sociocultural. Es probable que esta notable función surgiera para satisfacer inicialmente demandas crecientes en un entorno muy hostil, pero que luego se haya potenciado, generando formas primarias de cultura. Al respecto, se debe recordar que la postura bípeda es menos ventajosa que la cuadrúpeda –por ejemplo, la velocidad de la huida del bípedo es muy inferior a la de la gran mayoría de los predadores–, lo que probablemente generó la necesidad de suplir esa importante desventaja sacando provecho de su mayor capacidad para crear estrategias planificadas de supervivencia (representaciones mentales). En este contexto, la evolución de las redes neurales encargadas de las funciones cognitivas –principalmente la corteza prefrontal– debió desempeñar un papel crítico para la planificación de estrategias adaptativas, las que principalmente se basaron en percepciones concretas de la realidad, para luego ser enriquecidas con el surgimiento de la capacidad de representación simbólica, que permitió no sólo adelantar posibles desafíos futuros, sino además planificar la forma de enfrentarlos y comunicar sus experiencias a las generaciones venideras. Asimismo, la capacidad cognitiva de representar el mundo de manera simbólica se debió hacer cada vez más sofisticada conforme evolucionaba la herencia cultural que, de acuerdo con los registros fósiles, se insinuó hace unos 2,4 millones de años con los primeros útiles de la industria lítica y dio paso, lenta y progresivamente, a una mayor capacidad de abstracción simbólica y formación de conceptos (esta notable capacidad del cerebro homínido probablemente no estaba presente en los primeros bípedos, pues su cerebro no era superior al de los grandes primates actuales). Si bien se ha mostrado que algunos primates no humanos exhiben conductas similares a las del hombre –como la organización social en pequeños grupos, la capacidad de reconocer su cuerpo cuando se observan en un espejo (esbozos de una autoconciencia primaria, v. capítulo 29), cuidado de la progenie y algunas formas rudimentarias de engaño–, el grado de sofisticación funcional alcanzado por el cerebro humano, especialmente su corteza, es realmente admirable. De hecho, se ha estimado que un chimpancé adulto alcanza, en el mejor de los casos, un nivel cognitivo-conductual inferior al de un niño de 2 años (v. Material web. Contenido complementario. Sistema nervioso de los vertebrados).

Evolución de la corteza cerebral

Tendencias evolutivas

Dado que no es posible obtener registros físicos directos de estructuras cerebrales que pertenecieron a nuestros antepasados homínidos, una forma de estudiar los cambios que probablemente tuvieron lugar durante la evolución del cerebro es comparando la forma en que se van modificando diversas estructuras y sistemas neurales en las diferentes especies; es la denominada *aproximación Evo-Devo (evolutionary developmental biology)*. Tal como se ha descrito en el capítulo 3, una de las estructuras del cerebro que se insinúa en los reptiles y que se expande con fuerza en los mamíferos, especialmente los primates, es la neocorteza, porción de manto cortical que posee las clásicas seis capas celulares y que constituye el sustrato principal de las funciones cognitivas. Ciertamente, otras regiones y sistemas encefálicos también participan en la génesis de las funciones cognitivas superiores; no obstante, en este capítulo el análisis tanto evolutivo (v. Filogenia cerebral y surgimiento de las funciones cognitivas, antes) como ontogenético (v. Ontogenia cerebral y funciones cognitivas, más adelante) se centrará en su principal sustrato, es decir, la neocorteza.

> De modo general, la aproximación *Evo-Devo* es una rama de la biología que estudia comparativamente el desarrollo de diversas especies con el objeto de establecer sus posibles relaciones filogenéticas. En el contexto de la neurobiología del desarrollo, esta definición general se aplica al estudio comparado de los diversos circuitos y sistemas neurales.

El estudio de la evolución de la neocorteza es particularmente interesante, ya que permite hacerse una idea, aunque parcial, de la forma en que surgieron las conductas en las distintas especies, particularmente la hominida. Dos de las preguntas que se han hecho reiterativas son las siguientes: ¿de qué manera ha evolucionado la neocorteza, con sus diversas áreas morfofuncionales, primarias, secundarias y terciarias o de la asociación multimodal? y ¿cómo se relaciona esta evolución con las diferentes funciones que emergen desde ellas, particularmente las cognitivas?

Dado que sólo es posible estudiar cráneos fósiles, la información que éstos pueden entregar se limita a su volumen y a algunas impresiones sobre la cara interna de restos de cráneos como los huesos frontal y parietal, donde se perfilan varias concavidades pertenecientes a las desaparecidas circunvoluciones cerebrales. Por ello, la mayor parte de los estudios acerca de la evolución cerebral, y especialmente, neocortical, proviene de inferencias hechas a partir de comparaciones entre regiones y sistemas cerebrales pertenecientes a diversas especies vivientes adultas y a partir de los procesos que tienen lugar durante el desarrollo cerebral, especialmente prenatal temprano (v. capítulo 3). En cuanto a este último, se ha determinado que la comparación de la organización cerebral durante el desarrollo entre especies ubicadas en niveles evolutivos más o menos espaciados, permite observar un número mayor de similitudes que su evaluación en estado adulto. Esto ha devuelto a la palestra la centenaria discusión de la recapitulación filogenética. Si bien inexacta desde una perspectiva global, la hipótesis de la recapitulación evolutiva ha sido bastante útil en neurobiología del desarrollo, y sus inferencias permitieron, de hecho, la aproximación Evo-Devo. John Hunter (1728-1793) y Carl Kielmeyer (1795-1844) fueron los primeros en postular que en la breve ontogenia de los organismos individuales más evolucionados se recapitula su larga historia evolutiva; no obstante, fue Ernst Haeckel (1843-1919), biólogo y filósofo alemán, quien elaboró esta teoría en detalle y la propuso en 1866 bajo el nombre de *ley biogenética*.

Aunque son varias las tendencias evolutivas que se pueden detectar en la filogenia de la neocorteza, tal vez la más evidente es el *aumento expansivo de la corteza cerebral*. Por ejemplo, los roedores destinan gran parte de su neocorteza a funciones primarias (sensoriales y motoras), en tanto que más del 85-90% de la corteza cerebral humana está dedicada a funciones cognitivas complejas (Fig. 8-2). Una segunda tendencia evolutiva corresponde a la *proporción* de los tres tipos de cortezas: arquicorteza, paleocorteza y neocorteza, ordenadas desde la más antigua a la más nueva. Las dos primeras –que pertenecen a la formación del hipocampo y la corteza piriforme, respectivamente– son notablemente más prominentes en los mamíferos inferiores, en tanto que la última claramente predomina en los cerebros de mamíferos superiores como los grandes monos y el ser humano. Es posible deducir de ello que la expansión evolutiva de la corteza cerebral no fue homogénea sino que se privilegió a la neocorteza, principal *locus* de las funciones cognitivas. Una tercera tendencia filogenética, más o menos evidente, es la *complejidad citoarquitectónica* neocortical respecto a sus homólogas más antiguas (paleocorteza y arquicorteza). Al respecto, la neocorteza típica posee seis capas corticales, cuyas neuronas exhiben un grado progresivo de *citodiversificación*, esto es, una mayor variabilidad de sus fenotipos neuronales. Este mayor número de formas celulares progresa desde los roedores, con dos tipos principales de neuronas corticales (piramidales y estrelladas) hasta los primates, con numerosos subtipos de neuronas, especialmente estrelladas, incluyendo las células bipolares, neurogliformes y en candelabro (v. capítulo 2). Finalmente, existen algunas evidencias que sugieren la presencia de una mayor complejidad morfológica de la arborización dendrítica y densidad de espinas en las neuronas que residen en las diferentes regiones corticales. Al respecto, se ha observado que las células de aquellas regiones que intervienen en funciones cognitivas superiores poseen un mayor número de ramas dendríticas y mayor densidad de espinas respecto a sus homólogas presentes en las áreas corticales primarias. Considerando que tanto las dendritas como sus espinas constituyen una intrincada organización postsináptica, clave en el procesamiento e integración de información, es probable que esta mayor complejidad neural se relacione con las complejas funciones que poseen áreas corticales de orden superior como las cortezas prefrontal y parietotemporal posterior. Durante la ontogenia del cerebro humano ocurre algo similar, es decir, maduran primero y son menos complejas las neuronas corticales de las áreas primarias (sensoriales o motoras), en tanto que más tarde hacen lo propio las neuronas de asociación. Parece probable, entonces, que estas cuatro tendencias evolutivas hayan facilitado el surgimiento concomitante de cambios en la función neural, dando origen a crecientes niveles de complejidad y capacidad para procesar información, lo cual, en algún momento de su historia evolutiva, permitió el surgimiento de las funciones cognitivas de orden superior, como la representación simbólica, el lenguaje y la planificación, tan características del cerebro humano.

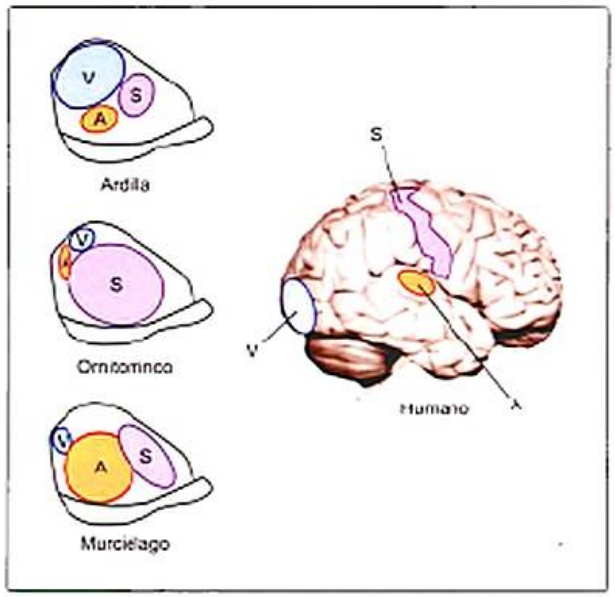


Figura 8-2. Cantidad de corteza dedicada a funciones sensoriales primarias y de asociación entre algunas especies de animales, incluido el ser humano. Se pueden observar dos tendencias claras. En primer lugar, la cantidad de corteza sensorial dedicada a una u otra modalidad varía adaptativamente de acuerdo con el nicho ecológico y el comportamiento de algunos animales (p. ej., los murciélagos poseen una mayor cantidad de corteza auditiva que somestésica o visual; en tanto que lo inverso se da en la ardilla). En segundo lugar, la relación entre cortezas sensoriales primarias y cortezas de asociación varía significativamente entre el ser humano y muchos otros animales mamíferos. A: auditiva; S: somestésica o somatosensorial; V: visual.

En lo fundamental existen cuatro tendencias evolutivas a nivel de la corteza cerebral: *a)* crecimiento expansivo, esto es, aumento de la superficie cortical sin incrementar significativamente su grosor; *b)* una mayor proporción relativa de neocorteza respecto a sus homólogas más primitivas, la paleocorteza y la arquicorteza; *c)* una mayor variabilidad de los fenotipos neuronales (citodiversificación), y *d)* un mayor grado de citodiferenciación (complejidad dendrítica y densidad de espinas).

Las neuronas de von Economo en la evolución hominida

Tal vez las neuronas corticales de evolución más reciente son las denominadas neuronas de von Economo. Su importancia evolutiva reside en tres aspectos principales: *a)* se encuentran presentes sólo en el cerebro de los primates, *b)* su «edad» evolutiva es notablemente reciente –no superan los 20 millones de años– y *c)* son particularmente numerosas en el cerebro humano. Estas enigmáticas células, que llevan el nombre de su descubridor, el neurohistólogo vienés Constantin von Economo (1876-1931), son células de morfología bipolar ubicadas principalmente en dos regiones de la corteza cerebral humana: la zona cingulada anterior y la región frontal inferior (Fig. 8-3). Es interesante destacar que estas neuronas no sólo son nuevas desde una perspectiva filogenética, sino también lo son desde una perspectiva ontogénica, pues en el cerebro humano su proliferación se inicia casi al final de la fase de gestación (semana 35) y, cuando el niño nace, posee aproximadamente un escaso 15 % de ellas, por lo que siguen proliferando hasta bien entrado el cuarto año de vida. Otro aspecto destacable es que su distribución no es simétrica en ambos hemisferios cerebrales, predominando el derecho (que supera en más de un 30 % a su homólogo izquierdo). Esta asimetría podría haber influido en el éxito alcanzado por los físicamente desvalidos primeros homínidos, ya que el hemisferio derecho se encuentra predominantemente involucrado en funciones de tipo socioemocional. Esta circunstancia probablemente facilitó su cohesión social y, por lo tanto, las probabilidades de supervivencia en los albores de la humanidad. De hecho, estas células forman parte de varias redes neuronales cuya función principal se asocia a la formación de vínculos sociales, es decir, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza cingulada anterior, la corteza temporal anterior, la amígdala y el hipocampo, entre otras. En los capítulos 25 y 26 se profundizará en estos aspectos. Existen varias evidencias que sugieren un papel relevante de las neuronas de von Economo en esta importante dimensión de la conducta. Primero, poseen receptores para el péptido vasopresina que, junto a la oxitocina, desempeñan un papel clave en la formación de vínculos sociales; segundo, expresan receptores para la dopamina (particularmente del tipo D$_3$), cuya función principal se asocia a mecanismos de recompensa (la cohesión socioemocional positiva es habitualmente placentera) y, tercero, presentan abundantes receptores para serotonina (5-HT), la cual cumple importantes funciones en el comportamiento socioemocional, la capacidad de liderazgo y la regulación de impulsos, aspectos clave en la formación de jerarquías de mando. Esta última podría haber desempeñado un papel clave en las primeras organizaciones sociales hominidas, constituidas por un escaso número de individuos, en las cuales las probabilidades de supervivencia dependían en importante grado de una organización social jerárquica.

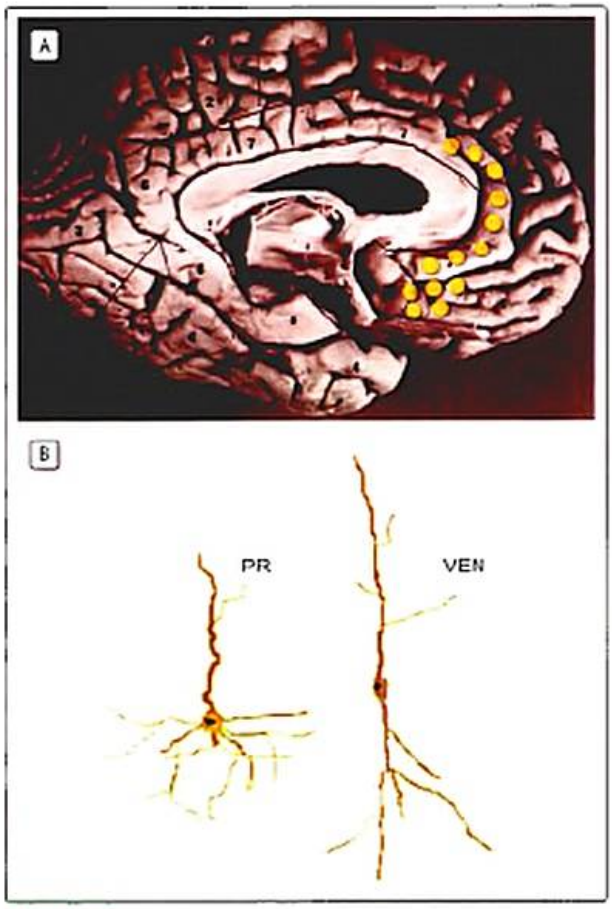


Figura 8-3. A) Distribución aproximada de las neuronas de von Economo (círculos de color amarillo) en la corteza cerebral humana. B) Forma característica de las neuronas de von Economo en comparación con las típicas neuronas corticales piramidales. PR: neurona piramidal; VEN: neurona de von Economo.

Las neuronas de von Economo revisten interés en el surgimiento de las funciones cognitivas, ya que son las células filogenéticamente más nuevas, exclusivas de los primates, y especialmente numerosas en la corteza cerebral humana. Además, poseen algunas características moleculares relacionadas con funciones socioemocionales.

¿Cómo se relaciona la filogenia del cerebro humano con el surgimiento de las funciones cognitivas?

Como se ha señalado, la principal forma de aproximarse al surgimiento de las funciones cognitivas en nuestros

ancestros homínidos es estudiando una de sus principales formas de expresión: la construcción planificada de instrumentos líticos y, posteriormente, formas más avanzadas de abstracción, como las pinturas rupestres y la fabricación de adornos corporales (arte parietal y mobiliar). Los primeros antepasados bípedos (*Sahelanthropus tchadensis*) (Fig. 8-4) poblaron algunas regiones de África hace unos 7-6 millones de años; sin embargo, la expresión de conductas destinadas a la fabricación de instrumentos líticos (comportamientos que involucran una representación mental de su potencial utilidad) sólo se inicia con el género *Homo*, que incluye al hombre actual y sus antepasados homínidos que poblaron la sabana africana desde unos 2,5 millones de años atrás. Al respecto, se han descrito tres modos principales de lo que podría denominarse «expresión protocognitiva». La industria *Oldowayense* o, en terminología anglosajona, industria de *Modo 1* surgió hace unos 2,5 millones de años con el *H. habilis* y el *H. rudolfensis*. Se caracterizaba por la «fabricación» de útiles tallados sobre cantos rodados (los denominados *choppers* en la literatura anglosajona), realizados con uno o más levantamientos sobre una cara del canto y útiles más elaborados que presentan un filo sinuoso obtenido por percusión directa sobre las dos caras (se trata de los denominados *chopping tools* en la literatura anglosajona). Los homínidos de esa época poseían un volumen cerebral estimado en unos 700 cm^3, con un intervalo que iba de 500 a 700 cm^3 (Fig. 8-5). En un interesante estudio de neuroimágenes cerebrales realizado por Stout y Chaminade (2007) se simularon técnicas de percusión con pequeñas rocas, intentando reproducir la fabricación de los primeros instrumentos líticos, a la vez que se analizó la actividad cerebral que generaba esta acción. Contrariamente a lo esperado, las imágenes funcionales (tomografía por emisión de positrones, PET) revelaron una activación principal en regiones sensoriomotoras y de

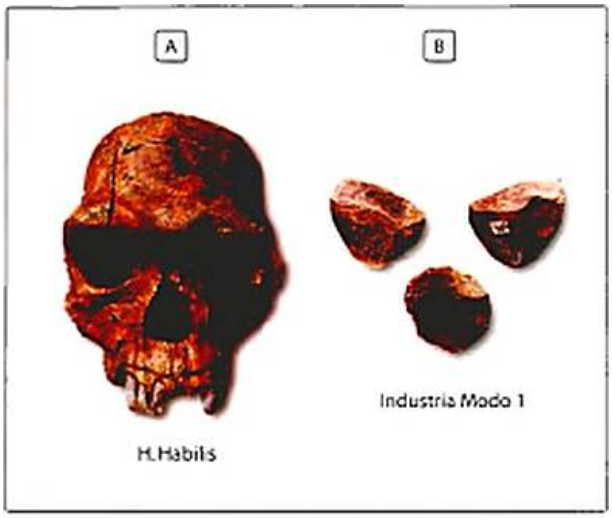


Figura 8-5. A) Cráneo de un *Homo habilis* con una antigüedad estimada de 1,9 millones de años y un volumen cerebral de ~500-700 cm^3. B) Tipo de instrumentos líticos que fabricaba, denominado industria Modo 1.

percepción visual más que en zonas corticales asociadas a funciones ejecutivas de orden superior (cortezas prefrontal y parietal posterior) (Fig. 8-6). Probablemente se detectaron estos focos de actividad cerebral porque resulta difícil simular una realidad tan ancestral llevada a cabo por el cerebro

> Un útil es un objeto transformado por el hombre para posteriormente ser utilizado. Muchos animales utilizan objetos: por ejemplo, los chimpancés utilizan ramas para sacar insectos de los termiteros o incluso piedras para romper las cáscaras de algunos frutos. No obstante, los animales no transforman la materia prima ni la mejoran. La transformación de ésta proporciona al útil un calor sociocultural importante.

Figura 8-4. Ejemplar de *Sahelanthropus tchadensis* [TM 266-01-060-1] del *Laboratoire d'Anthropologie Moléculaire et Imagerie de Synthèse* de Toulouse.

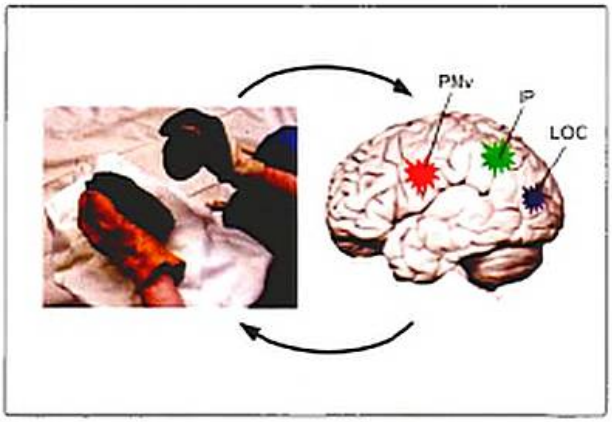


Figura 8-6. Regiones cerebrales activadas en el momento de simular la forma en que los primeros homínidos fabricaban sus instrumentos líticos. IP: región intraparietal; LOC: corteza occipital lateral; PMv: corteza premotora ventral.

humano actual, el cual ha superado con creces el estadio inicial de planificación para sólo golpear un par de rocas, lo que requiere principalmente de la actividad en regiones sensoriomotoras y visuales básicas.

Posteriormente surgió la industria *Achelense* o de *Modo 2*, con una antigüedad estimada en 1,6 millones de años y cuya principal expresión cognitiva/ejecutiva eran los bifaces (denominados «hachas de mano») trabajados sobre núcleo que van adquiriendo progresivamente una mayor simetría y regularidad en los bordes. Se trata de instrumentos líticos con filo cortante y realizados mediante la talla total o parcial de ambas caras de un canto o núcleo. Otros útiles característicos del *Achelense* africano son los hendedores (lascas anchas y espesas talladas de tal forma que consigue un filo cortante en la extremidad distal sin estar retocada) y la bola (poliedro tallado y golpeado hasta conseguir una esfera pétrea casi perfecta). Los homínidos que habitaban en esa época eran principalmente el *H. ergaster*, el *H. erectus* y el *H. rhodesiensis*, con capacidades craneales que fluctuaban entre los 700 y los 1.100 cm^3 (Fig. 8-7). Mucho tiempo después surgió la industria lítica *Musteriense* o de *Modo 3*, con una antigüedad estimada entre los 300.000 y los 40.000 años, época en que cohabitaron parcialmente el *H. neanderthalensis* y el *H sapiens*. La fabricación de instrumentos en *Modo 3* (Paleolítico Medio o *Middle Stone Age* en África) era notablemente más refinada que en las anteriores industrias. Se trata de un tecnocomplejo caracterizado por la producción de lascas, oponiéndose, por lo tanto, a la producción de bifaces de los tecnocomplejos anteriores (por ejemplo, del Achelense) y a la producción de hojas generalizadas en el Paleolítico Superior o *Modo 4*. En Europa, la tipología lítica básica que configura a esta industria se caracteriza por la presencia de raederas, denticulados, muescas y puntas de tipo musteriense. Asimismo, al inicio de este periodo evolutivo apareció una conducta importantísima para la supervivencia de la especie: *la utilización del fuego* (que, según algunos autores, data de mucho antes) (Fig. 8-8). Aunque ambas especies coexistían y poseían cerebros de tamaño similar, hay evidencias de que el *H. sapiens* era mucho más refinado en sus

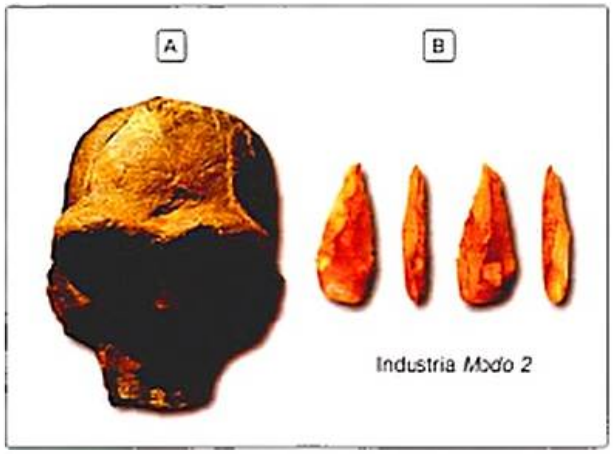


Figura 8-7. **A)** Cráneo de un *Homo ergaster*, con una antigüedad estimada en 1,75-1,0 millones de años y un volumen cerebral de unos 700-1100 cm^3. **B)** Tipo de instrumentos líticos que fabricaba, denominado industria *Modo 2*.

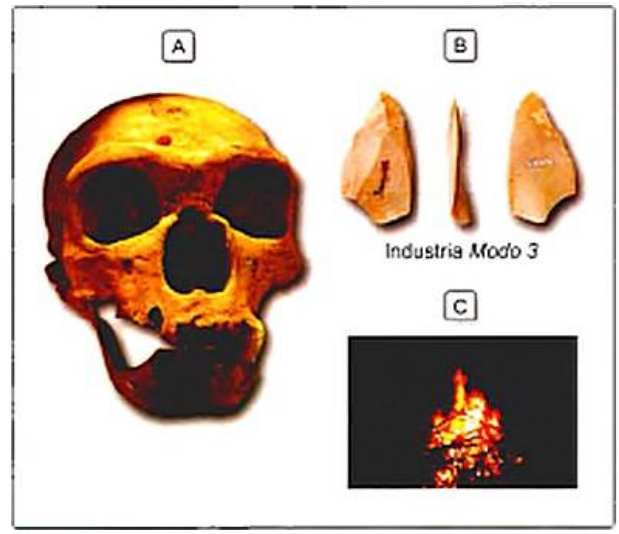


Figura 8-8. **A)** Cráneo de un *Homo neanderthalensis*, con una antigüedad estimada en 500.000-250.000 años y un volumen cerebral de aproximadamente 1350 cm^3. **B)** Tipo de instrumentos líticos que fabricaba, denominado industria *Modo 3*. **C)** Utilización sistemática del fuego.

estrategias de supervivencia y conducta simbólica que su homólogo de Neanderthal. Por ejemplo, en la cueva de Blombos (Sudáfrica) se encontraron instrumentos finamente trabajados, artículos de ornamentación personal (conchas perforadas a modo de cuentas) y figuras geométricas talladas en trozos de arcilla, con una data aproximada de unos 75.000 años. En tanto, los *H. sapiens* conocidos como Cromañones, cuyos restos fósiles presentan una antigüedad aproximada de 40.000-10.000 años, dejaron evidencias de un notable avance cognitivo-simbólico, con sus hermosas pinturas rupestres, fabricación y colección de armas básicas, confección y costura de prendas con «agujas» de hueso, e incluso fabricaron flautas musicales con restos óseos (Fig. 8-9). Finalmente, las capacidades cognitivas del cerebro humano evolucionaron hasta tal punto que le permitieron plasmar en trozos de arcilla sus primeros símbolos linguísticos; es el caso de la forma de escritura más antigua, la escritura cuneiforme, cuya data es de unos 3.500-3.000 años a.C.

Mirando hacia nuestro pasado homínido, puede apreciarse que nos diferenciamos de los primates no humanos más evolucionados, chimpancés, no sólo en la bipedestación –que al parecer se inicia con *S. tchadensis* hace unos 7-6 millones de años– sino en el volumen cerebral, cuyo incremento ocurrió luego de deambular en posición bípeda durante más de 3 millones de años, con un cerebro similar o poco más grande que el de los grandes monos actuales. Probablemente, la capacidad inicial de crear instrumentos en los primeros homínidos fue posible gracias su mayor volumen cerebral, que se duplicó (hace poco menos de 2 millones de años) y luego triplicó (hace unos 500 mil años). El avance de las funciones cognitivas del cerebro homínido –plasmado bajo la forma de una progresiva elaboración en la fabricación de instrumentos, expresiones artísticas y lingüísticas– probablemente tuvo lugar debido a cambios microscópicos y ultraestructurales en la organización de diversos circuitos neu-

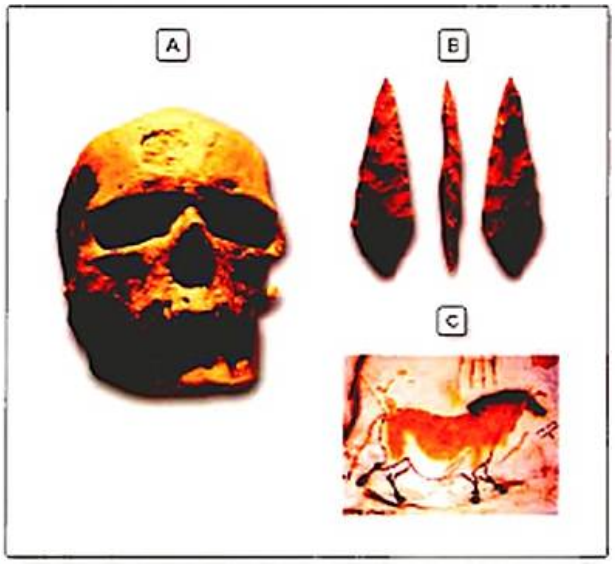


Figura 8-9. A) Cráneo de un *Homo sapiens*, con una antigüedad estimada entre 400-250 mil años y un volumen cerebral similar o levemente inferior al del *H. neanderthalensis*. B) Tipo refinado de instrumentos líticos que fabricaban. C) Pinturas rupestres que muestran la capacidad del *H. sapiens* para plasmar artísticamente sus representaciones mentales.

ronales involucrados en tareas de orden superior, lo que a su vez permitió transmitir (y potenciar) los continuos avances culturales sin que necesariamente se incrementase el volumen cerebral.

¡ Dado que no existen registros fósiles directos del cerebro de los diferentes prehominidos y hominidos, una de las formas de analizar su expresión cognitiva es siguiendo el progreso en la construcción de diversos instrumentos líticos, cada vez más refinados, junto a variadas formas de expresión artística, todas ellas conductas que demandan en mayor o menor medida una imagen mental previa.

Importancia de la red neural semántica

Una de las características más notables del cerebro humano es su capacidad para establecer asociaciones y representaciones simbólicas. Por ejemplo, las texturas, formas, colores, aromas, sonidos, etc., una vez que son transformados a diversos códigos neurales, se asocian luego con un significado determinado. Esta relación entre el objeto y su representación simbólica se conoce como *semántica del lenguaje*, característica exclusivamente humana. La integración de diversos estudios de neuroimágenes funcionales ha permitido definir una red neural que participa en este interesante avance evolutivo. Esta red semántica incluye tres regiones principales: *a)* la corteza de asociación posterior, *b)* la corteza prefrontal y *c)* zonas límbicas localizadas principalmente en la cara medial de los hemisferios cerebrales. De acuerdo con la neuroanatomía comparada, las dos primeras son las que han experimentado una mayor expansión evolutiva, lo que explica al menos en parte la singularidad funcional del cerebro humano. Se ha sugerido que el incremento del manto cortical posterior, *parietotemporal*, permitió que el cerebro hominido incrementase su capacidad de almacenamiento de información semántica, en tanto que el aumento expansivo de la neocorteza anterior, *prefrontal*, habría facilitado una serie de procesos involucrados en la recuperación y transmisión de información semántica. Una de las regiones que se activa con mayor intensidad al procesar información de naturaleza semántica es la *circunvolución angular izquierda*, ubicada en la zona más posterior e inferior del lóbulo parietal, y que se corresponde aproximadamente con el área 39 de Brodmann. Esta zona prácticamente no existe en los primates inferiores y, si bien se insinúa en los grandes monos, es en el cerebro humano donde alcanza un aumento notable. Su relevancia para las funciones cognitivas superiores queda en evidencia cuando esta zona sufre algún tipo de daño o disfunción, en cuyo caso se producen alteraciones neuropsicológicas que pueden incluir disgrafia, dislexia, discalculia, disfasias y alteraciones visuoespaciales. Aunque la semántica claramente pertenece al dominio cognitivo del comportamiento, en los albores de la humanidad pudo marcar la diferencia entre la supervivencia de la especie o su desaparición, ya que, como se ha sugerido, la *representación mental* fue muy probablemente el principal actor que compensó las desventajas del «mono desnudo». Más aún, considerando la plasticidad de estos sistemas en estrecha relación con la comunicación social y el aprendizaje por imitación, es probable que estas redes neurales hayan progresado en una espiral continua de creciente complejidad, asociada a las relaciones entre el individuo y su medio físico, social y cultural. Así, la expansión evolutiva de las regiones cerebrales involucradas en la red semántica debió haber sido uno de los principales mecanismos que contribuyó al surgimiento de las habilidades cognitivas, incluyendo el empleo productivo del lenguaje, la planificación de estrategias inmediatas y mediatas, la resolución de problemas y la transmisión del saber. Dado que una de las dimensiones primarias de la semántica es la relación de objetos reales con su representación simbólica, resulta interesante el paralelo que tuvo lugar entre la progresión de complejidad alcanzada en la fabricación de instrumentos líticos, las actividades artísticas (pinturas rupestres, por ejemplo) y su representación mental (Fig. 8-10). Considerando que el único sustrato posible de la cognición es, obviamente, el tejido neural, en particular cortical, la progresión y la transmisión del saber arcaico se produjeron con alta probabilidad gracias a la capacidad que poseen sus neuronas de modificar su fenotipo estructural y funcional en respuesta a las demandas del medio (plasticidad neuronal). Finalmente, esta compleja interacción entre individuo y medio hizo surgir hace poco más de 5.000 años la denominada escritura cuneiforme con la cultura sumeria (antigua Mesopotamia, actual Irak), considerada como la forma más antigua de expresión escrita. Así, el cerebro humano alcanzó un nivel de desarrollo tal que logró plasmar físicamente una de las más notables formas de expresión cognitiva: el lenguaje lectoescrito. Su enorme poder de transmisión sociocultural quedó en evidencia cuando el lenguaje escrito se expandió prontamente hacia otras lenguas antiguas como la acadia, elamita e hitita, entre otras (Fig. 8-11).

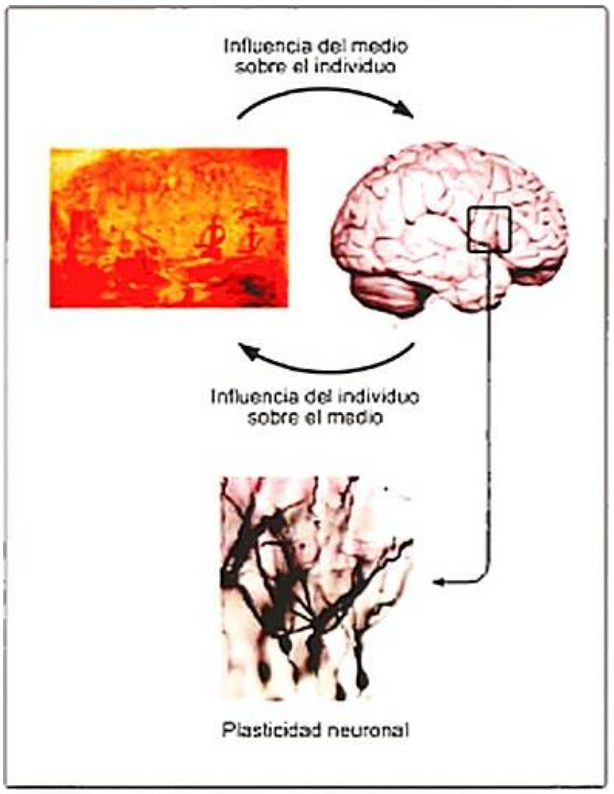


Figura 8-10. Representación esquemática que muestra la probable influencia que pudo ejercer la interacción del cazador-recolector con un medio sociocultural crecientemente complejo.

¡ Uno de los grandes avances que experimentó la evolución del cerebro homínido fue el surgimiento de una red neural encargada de establecer relaciones entre la realidad percibida y su representación simbólica, aspectos clave para la formación de conceptos. A tal efecto, la red neural relacionada con funciones semánticas fue sin duda un importante motor para el avance de conocimiento, es decir, las funciones lingüísticas.

ONTOGENIA CEREBRAL Y FUNCIONES COGNITIVAS

Generalidades

El desarrollo cerebral es una admirable construcción morfofuncional, cuidadosamente diseñada y perfeccionada por dos arquitectos principales: los genes y la experiencia. Ambos se encargan de formar las redes neurales, locales y distribuidas, que darán origen a las funciones cognitivas. Aunque genes y entorno suelen actuar conjuntamente, su grado de participación varía de acuerdo con la etapa del desarrollo en que se encuentre el individuo. Por ejemplo, durante el desarrollo prenatal el peso de los genes resulta absolutamente determinante para el establecimiento de una adecuada formación y organización de los distintos circuitos cerebrales, no sólo en

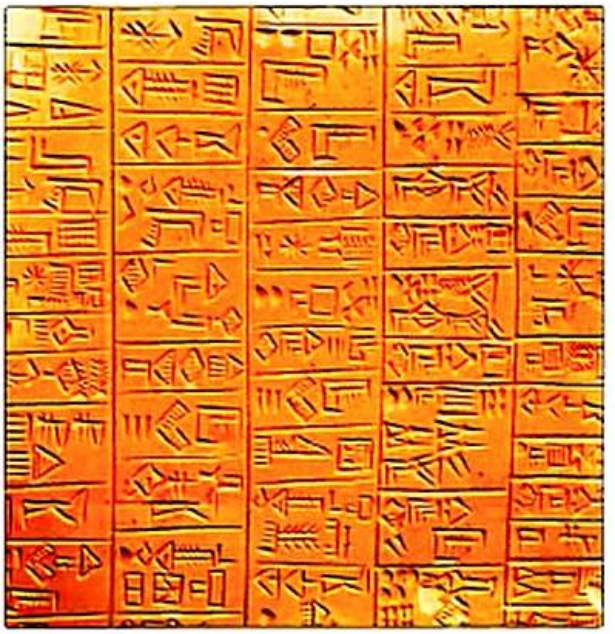


Figura 8-11. Tablilla con inscripciones sumerias de una antigüedad estimada en 2.600 años a.C.

aquellas estructuras que median funciones vitales, como el tronco del encéfalo, el hipotálamo, el tálamo, los núcleos de la base y los sistemas neuroquímicos asociados, sino también para la mayor parte de las regiones corticales, incluyendo áreas sensoriales, motoras y de asociación. Los diversos estudios *post mortem* y de neuroimágenes funcionales han establecido que, si bien el cerebro continúa desarrollándose hasta bien entrada la adolescencia (especialmente aquellas áreas relacionadas con funciones cerebrales superiores), el neonato ya viene con un cerebro bastante avanzado en su organización citoarquitectónica de acuerdo con las instrucciones dadas por su historia evolutiva.

Con excepción de algunas poblaciones neuronales de la circunvolución dentada, el bulbo olfatorio y la corteza cerebelosa, sus aproximadamente 100 mil millones de neuronas nacen prenatalmente y en una región encefálica diferente a su residencia definitiva. Por lo tanto, tienen la difícil tarea de migrar considerables distancias, desplegando toda su potencialidad para salvar con éxito este importante desafío neurobiológico. Una vez que las neuronas han colonizado las diversas regiones cerebrales (no todas lo logran), deben establecer una ingente cantidad de conexiones sinápticas, estimada en aproximadamente un trillón. Una parte importante de ellas se encargará de funciones cognitivas, socioemocionales y conductuales de orden superior; tres pilares fundamentales que progresivamente darán vida al *self* de cada individuo. Considerando este delicado proceso ontogenético, no es posible que su maduración esté entregada a los vaivenes de la experiencia, al menos prenatalmente. Empero, cuando el niño nace y se enfrenta a un entorno cada vez más complejo y demandante, su cerebro debe no sólo modificar parte de sus microcircuitos neurales preexistentes sino también formar nuevas conexiones para que sus conductas emergentes se adapten al momento histórico y

sociocultural que deberá enfrentar, por cierto muy distinto del medio posnatal que vivieron los niños hace 100.000, 10.000 e incluso 1.000 años atrás. Para lograr encajar en este entorno espaciotemporal particular, las diversas redes neurales (especialmente aquellas de maduración tardía) deberán experimentar sutiles cambios plásticos posnatales, pero esta vez bajo la influencia adicional de la experiencia. Se debe enfatizar que esta plasticidad ontogenética, dependiente del ambiente, tiene lugar gracias a un estrecho y generalmente fructífero diálogo con los genes neuronales (epigenética). Resulta pertinente recordar lo adelantado por uno de los primeros estudiosos del desarrollo infantil, Wilhelm Preyer (1841-1897), quien señaló: «[...] la mente del niño recién nacido no se asemeja a una tabula rasa, sino a una pizarra ya escrita antes del nacimiento», afirmación que está más próxima a los conocimientos disponibles en la actualidad, muy contrapuestos a los postulados de John Locke (1632-1704), quien sostenía que el niño nacía como una «hoja en blanco» –una *tabula rasa*– a la espera que la experiencia escribiese sobre ella. Este postulado lockiano tendría (y aún tiene) una notable influencia en el desarrollo del empirismo inglés y la educación en general. Como se verá más adelante, los antecedentes aportados por estudios estructurales y funcionales del cerebro en desarrollo permiten afirmar, metafóricamente, que el niño nace con una hoja bastante escrita, aunque con muchas palabras innecesarias y faltas de ortografía, cuyo «texto» será depurado por la interacción entre individuo y medio conforme transcurra el prolongado proceso de desarrollo cerebral. Como bien afirman Sandra Aamodt y Sam Wang (2008): «Los bebés no son esponjas a la espera de empaparse de todo lo que les ocurra. Vienen al mundo con cerebros que están preparados para buscar ciertas experiencias en determinadas fases del desarrollo». A continuación se realizará una aproximación a las diversas etapas del desarrollo cerebral, a fin de comprender la forma en que los eventos neurobiológicos subyacentes se organizan para finalmente dar origen a los procesos cognitivos.

Construcción prenatal y posnatal del cerebro humano

Uno de los aspectos centrales de la neurobiología ha sido (y es) dilucidar los principales mecanismos involucrados en la ontogénesis cerebral, especialmente su neocorteza, sustrato principal de las funciones cognitivas. Pasko Rakic (2009) lo sintetiza notablemente cuando afirma: «[...] al hablar de la corteza cerebral y sus funciones, nunca subestimamos su significado, ya que es ésta precisamente la que nos hace humanos; creo que la comprensión del desarrollo cortical puede contribuir a dar respuesta acerca de quiénes somos, de dónde venimos, y adónde vamos».

Durante la etapa prenatal, la ontogenia de la corteza cerebral (como otras regiones del sistema nervioso) se encuentra bajo la atenta mirada de genes específicos, que actúan como garantes del desarrollo cerebral. Las primeras etapas del desarrollo cortical prenatal son bastante estereotipadas y ciertamente no dependen en absoluto de la experiencia. Una vez que tiene lugar la inducción neural y la neurulación, se produce la proliferación neuronal y glial; luego, su migración, agregación, diferenciación y sinaptogénesis, así como ciertos hechos regresivos como la muerte neuronal programada (o apoptosis del desarrollo). Hacia el final de la gestación y los primeros meses de vida posnatal, se produce la eliminación de aquellas sinapsis supernumerarias y/o aberrantes junto a la mielinización de diversos circuitos neuronales. Algunos de estos procesos ontogenéticos continúan por varios meses e incluso años, pero esta vez los genes estarán trabajando junto con la experiencia. Como se verá más adelante, la experiencia posnatal temprana se constituye ahora en un importante agente «escultor», encargado de adaptar morfofuncionalmente algunos de estos circuitos neurales a las exigencias que le demandarán su medio físico, socioemocional y cultural particular. Se enfatizará en este capítulo el desarrollo de la corteza cerebral, cuyo proceso coincide en importante medida con las etapas de desarrollo cognitivo que postulara hace varias décadas el notable biólogo y psicólogo suizo Jean Piaget. Se verá entonces cómo se construyen los cimientos del cerebro humano, para luego abordar el desarrollo específico de aquellas regiones corticales involucradas en las funciones cognitivas, particularmente la corteza prefrontal.

Inducción neural

Se denomina inducción neural a un breve periodo prenatal en que un pequeño segmento del ectodermo embrionario recibe la instrucción de transformarse en el futuro sistema nervioso. En el ser humano, este hecho ocurre entre los días gestacionales 14 y 19 (etapa embrionaria de *gastrulación*). Como se sabe, durante esta fase ontogenética el embrión está conformado por tres capas celulares: ectodermo, mesodermo y endodermo; una pequeña porción del ectodermo tiene la importante función de formar el sistema nervioso por una precisa orden peptídica impartida por el tejido mesodérmico subyacente (Figs. 8-12 y 8-13). Es importante destacar que los mensajeros químicos, secretados por el mesodermo sobre una porción de ectodermo suprayacente, se encargan de *inhibir* el programa molecular destinado a formar piel, promoviendo, por defecto, la expresión de genes encargados de formar el tejido neural.

La primera evidencia sólida acerca de la participación del mesodermo como tejido *inductor* y el ectodermo como tejido *inducido* fue entregada por el destacado neuroembriólogo alemán Hans Spemann en 1924. Spemann extrajo una porción de mesodermo (que denominaba «región organizadora») desde un embrión donante en fase de gastrulación y lo trasplantó a un embrión hospedador, en las cercanías de la placa neural de este último. Notablemente se formaron entonces dos placas neurales. Fue una demostración clara y convincente del papel inductor que desempeña el mesodermo subyacente. Esta evidencia sería luego confirmada en aves por el embriólogo escocés Conrad Waddington, en 1932. Una vez descubierto el papel inductor del «organizador», surgió la duda de si era necesario el contacto físico de ambos tejidos, es decir, entre las membranas de las células mesodérmicas y ectodérmicas, o bastaba con una relación de contigüidad. Este problema fue satisfactoriamente dilucidado por Saxen y Toivonen en 1962, quienes separaron ambos tejidos con filtros

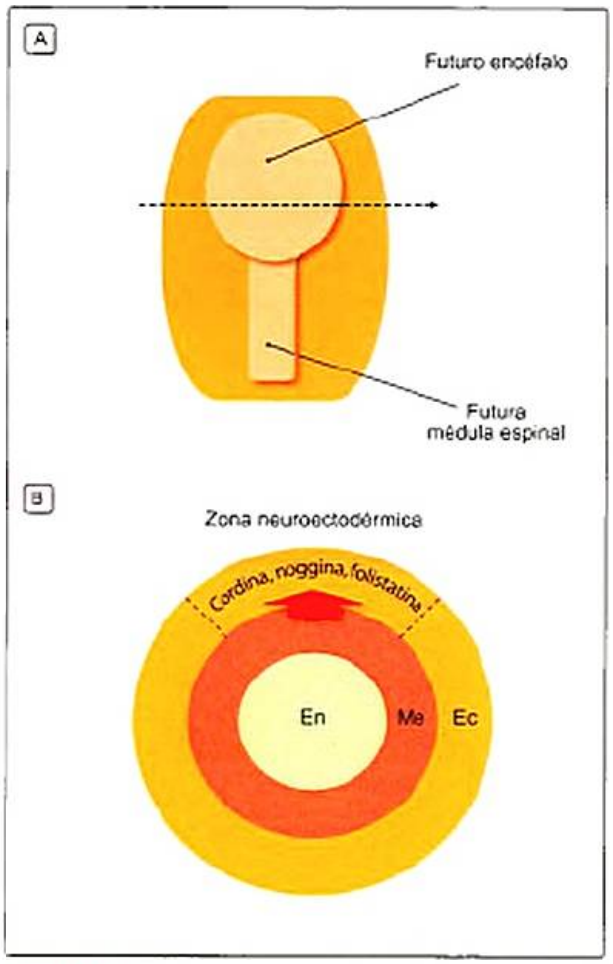


Figura 8-12. Esquema en el que se representan la placa neural (A) y las tres láminas embrionarias (B), destacando el papel inductor del mesodermo hacia la zona neuroectodérmica (flecha roja). Ec: ectodermo no neural; Me: mesodermo; En: endodermo.

muy delgados que impedían el contacto físico mesoectodérmico, pero dejaban pasar a su través pequeñas biomoléculas: se observó que en ausencia de continuidad tisular mesoectodérmica la inducción neural ocurría de todas maneras, por lo que concluyeron que el agente inductor debía ser algún tipo de sustancia química secretada por las células mesodérmicas sobre las ectodérmicas. Algunas décadas más tarde se demostraría la existencia de varios péptidos inductores que, como se ha mencionado, actúan inhibiendo el programa genético que sin su mediación formaría piel. Las principales sustancias in-

¡ La inducción neural resulta clave para que se forme el sistema nervioso, ya que es en esta etapa crítica y breve [en el ser humano tarda 5 días escasos] en la que el ectodermo suprayacente recibe la instrucción del mesodermo para que el primero se diferencie en tejido neural y no epidérmico. El papel crítico del tejido mesodérmico subyacente reside en que sus células secretan los mensajeros químicos necesarios para tan importante función inductora y morfogenética.

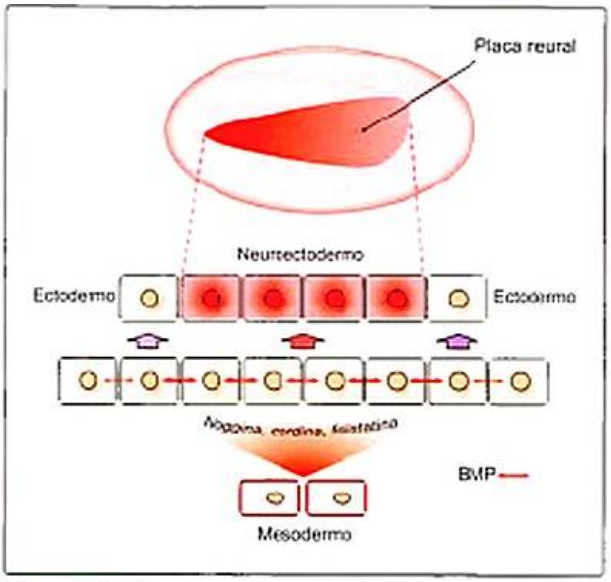


Figura 8-13. Esquema representativo de la relación entre las células mesodérmicas (inductoras) y ectodérmicas (inducidas). BMP: proteína morfogenética ósea.

ductoras –*cordina, noggina* y *folistatina*– actúan inhibiendo a una proteína secretada por las propias células ectodérmicas, denominada *proteína morfogénica ósea* (*bone morphogenetic protein*, BMP). Como se aprecia en la figura 8-14, las células ectodérmicas secretan BMP al medio extracelular, el que actúa sobre receptores específicos de membrana, activando una cascada de señales intracelulares que finalizarán con la expresión de genes específicos, los que finalmente determinarán las características del tejido epidérmico. Ahora bien, cuando el mesodermo secreta los mensajeros inductores, éstos se unen a la proteína BMP impidiendo que reconozcan a su receptor

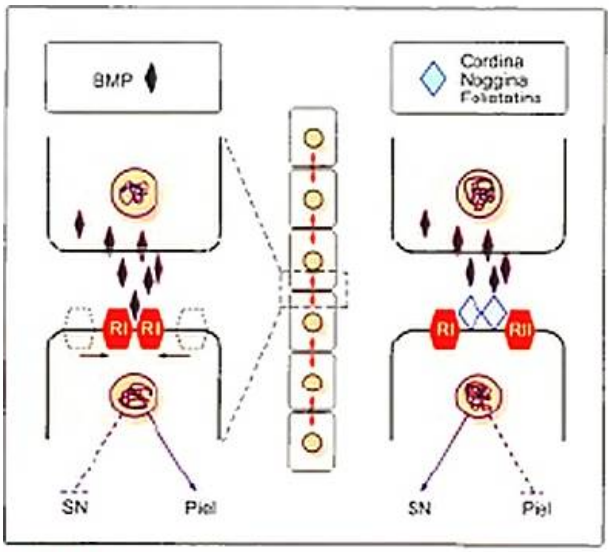


Figura 8-14. Mecanismo por medio del cual los péptidos inductores bloquean la acción de la proteína morfogenética ósea (BMP), determinándose, por defecto, la formación del sistema nervioso. RI y RII: subunidades del receptor para BMP; SN: sistema nervioso.

(BMPI y BMPII), bloqueando de este modo las señales genético-moleculares que determinarían la formación de tejido epidérmico, y dando lugar, por defecto, a la formación del futuro tejido neural. Se delimita de este modo un manto de tejido neuroectodérmico, la *placa neural*, cuya porción anterior formará el encéfalo, en tanto que la zona posterior o caudal hará lo propio para la médula espinal.

Proliferación neuronal

Hacia el final del primer mes gestacional, tan pronto finaliza el cierre del tubo neural, se inicia un intenso proceso de proliferación neuronal, cuya tasa se estima en unas 250.000 células por minuto. El tejido «madre» de las neuronas corticales y subcorticales se localiza en tres estructuras claramente identificables: *a)* el *epitelio germinativo ventricular* (también conocido como zona ventricular, *b)* la zona *subventricular* y *c)* la *eminencia ganglionar* (Fig. 8-15). Cada una de estas tres regiones germinativas dará origen a tipos neuronales más o menos específicos. Así, la zona ventricular es la región proliferativa que formará las primeras neuronas en un proceso denominado *migración nuclear intercinética*, en el cual el núcleo atraviesa por las sucesivas fases de su ciclo celular, ascendiendo y descendiendo en el epitelio ventricular, originando de tanto en tanto divisiones asimétricas en las que una de las células hijas seguirá formando otras células proliferativas y su «hermana» se transformará en un neuroblasto posmitótico (entra en la denominada fase celular G0) (Fig. 8-16). Conforme van dejando la zona proliferativa (zona ventricular), los neuroblastos se disponen a modo de una banda de células corticales conocida como *placa primordial plexiforme*, según denominación del neurobiólogo Miguel Marín-Padilla en 1973. Esta capa se compone, a su vez, de dos tipos celulares principales, las *neuronas de Cajal-Retzius* y las *neuronas de la subplaca*; son de hecho las células corticales más primitivas, y cuyas características morfológicas son similares a las células de la paleocorteza de los reptiles (Fig. 8-17). Como se verá más adelante, estas neuronas pioneras cumplen un papel ontogenético clave durante las primeras etapas del desarrollo cortical. Posteriormente, este mismo epitelio germinativo (zona ventricular) dará origen a las primeras neuronas *piramidales profundas*, encargadas de poblar las capas V y VI de la corteza cerebral. Un poco más tarde, las células proliferativas de la zona subventricular, «hijas» de las células germinativas presentes en la ya mencionada zona ventricular, se disponen inmediatamente por encima de esta, constituyendo una zona proliferativa secundaria, más tardía y filogenéticamente más evolucionada, dando origen a las neuronas *piramidales superficiales*, encargadas de poblar las capas corticales II y III de la corteza cerebral, junto a unas pocas células estrelladas espinosas que residen casi exclusivamente en la capa cortical IV; todas las células piramidales y estrelladas espinosas son de naturaleza excitatoria (glutamatérgica). Finalmente, una tercera zona proliferativa, la eminencia ganglionar, de características morfológicas similares a las del núcleo caudado (se sitúa inmedia-

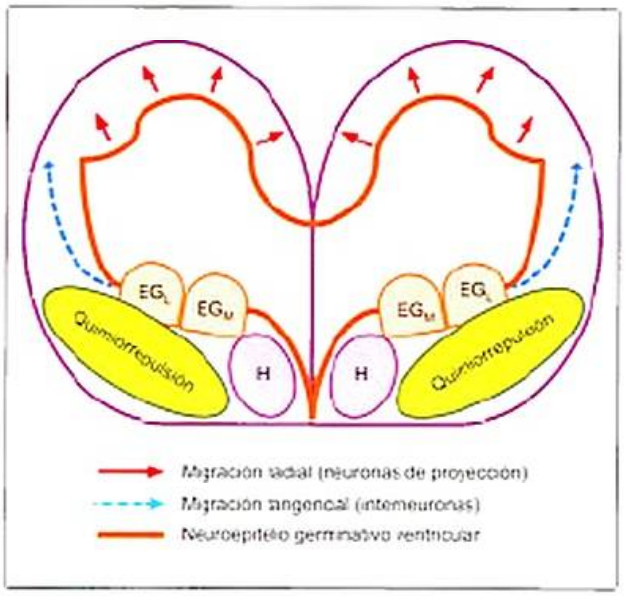


Figura 8-15. Esquema del telencéfalo embrionario en el que se muestran las zonas proliferativas y los modos de migración neuronal. EG_L: eminencia ganglionar lateral; EG_M: eminencia ganglionar medial; H: hipotálamo.

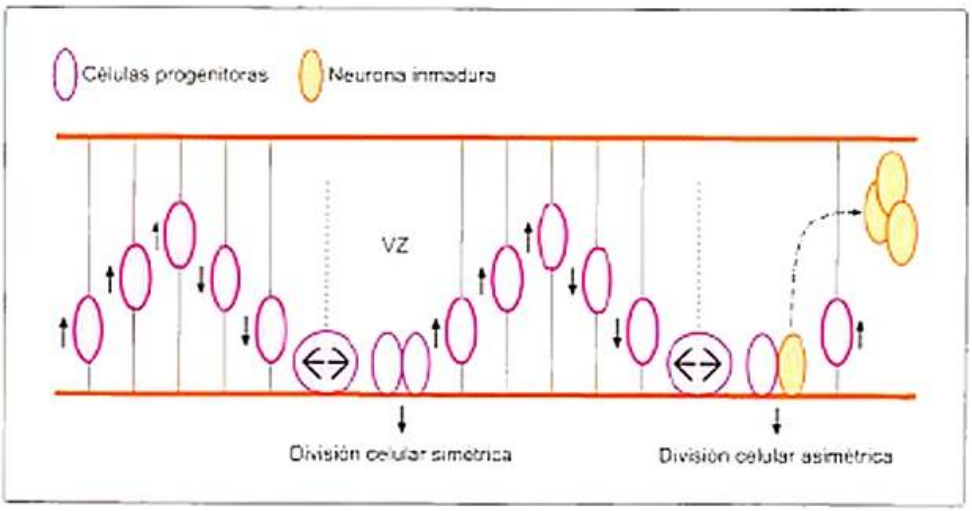


Figura 8-16. Representación del proceso de migración nuclear intercinética que se lleva a cabo en la zona germinativa ventricular (VZ).

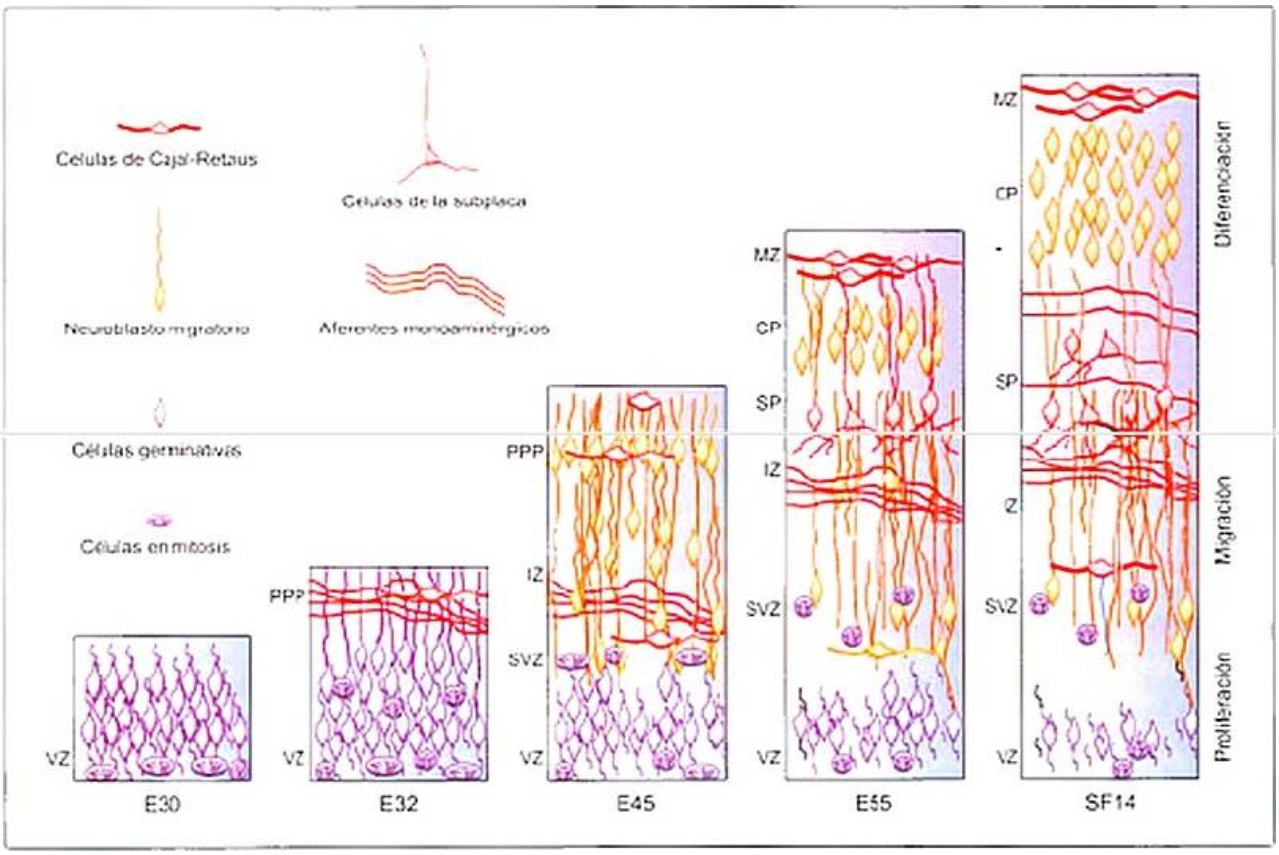


Figura 8-17. Formación de la corteza cerebral humana. CP: placa cortical (futura corteza cerebral); E30-E55: edad embrionaria en días; IZ: zona intermedia (futura sustancia blanca subcortical); MZ: zona marginal (futura capa I); PPP: placa primordial plexiforme; SF14: semana fetal 14; SP: subplaca; SVZ: zona germinativa subventricular; VZ: zona germinativa ventricular.

tamente por encima de éste), da origen a la población principal de interneuronas estrelladas no espinosas, de naturaleza inhibitoria (GABA-ergica) y que se distribuirán prácticamente por toda la corteza cerebral.

¡ La formación de las neuronas que formarán la corteza cerebral tiene lugar en tres zonas proliferativas principales: la zona ventricular, la zona subventricular y la eminencia ganglionar. Las dos primeras dan origen a las neuronas piramidales y estrelladas espinosas, de naturaleza excitatoria (glutamatérgica), en tanto que la última hace lo propio para las neuronas estrelladas no espinosas, con funciones inhibitorias (GABA-érgicas).

Migración neuronal y corticogénesis

Cuando Wilhelm His, en 1872, estudiaba el cerebro prenatal humano, detectó una serie de células cercanas a las cavidades ventriculares, cuyas características morfológicas indicaban que éstas se encontraban en pleno proceso de mitosis y citocinesis, lo que sugería que estas células deberían *migrar* para formar la corteza cerebral. Esta conjetura sería confirmada poco tiempo después por Koelliker (1879), Ramón y Cajal (1891), Vignal (1888), y –décadas más tarde– ampliamente demostrada por Pasko Rakic (1972). En el cerebro humano este proceso ocurre entre las semanas gestacionales 7 y 12. Es un primer e importante desafío neurobiológico, ya que los neuroblastos en movimiento deben desplegar todo su potencial genético y morfofuncional para sortear las barreras impuestas por la matriz extracelular y el neurópilo, hasta alcanzar con éxito su destino cortical.

› El término *neurópilo* se refiere a todos los elementos presentes en la sustancia gris, con exclusión de los somas celulares; es decir, axones, dendritas, sinapsis y proyecciones gliales.

Existen dos formas principales de migración neuronal: *radial* y *tangencial*. La primera, radial, se caracteriza por seguir dos estrategias migratorias: una, temprana, denominada *translocación*, y se produce cuando la distancia entre su zona de origen (zona ventricular) y su sitio de residencia definitiva (la placa primordial plexiforme) todavía están muy próximos; la otra, más tardía, se denomina *locomoción*, y se lleva a cabo por movimientos ameboideos siguiendo una compleja ruta migratoria formada por células gliales especializadas y dispuestas a modo de cuerdas protoplasmáticas entre la superficie pial y la zona ventricular. Por ellas treparán los neuroblastos y, eventualmente, glioblastos en dirección a la futura

corteza cerebral (Fig. 8-18). En cuanto a la segunda forma de migración, tangencial, ocurre sólo por translocación, siguiendo rutas independientes de la glía radial. De hecho, su ruta migratoria está determinada preferentemente por claves moleculares presentes en el medio extracelular (v. Fig. 8-15). Se analizarán ambas estrategias migratorias con algo de detalle ya que su comprensión es relevante para el estudio de algunas disfunciones cognitivas asociadas a trastornos de la migración neuronal.

Migración neuronal radial

Descrita en 1972 por Pasko Rakic, la migración celular radial es un proceso por el cual los neuroblastos, formados principalmente en el epitelio ventricular y subventricular, inician su aventura migratoria de cuyo éxito dependerá gran parte de la organización estructural y funcional en la corteza cerebral. Como se ha señalado, la migración radial se lleva a cabo en dos fases secuenciales, empleando estrategias diferentes. La *translocación* ocurre cuando los neuroblastos se encuentran muy cerca de la región subpial (o marginal), futura placa primordial plexiforme. En este caso, el proceso líder del neuroblasto es atraído hacia la superficie pial gracias a la importante motilidad que poseen sus filamentos de actina, encargados de ejercer la fuerza de tracción necesaria para su avance; acto seguido, el soma genera un breve desplazamiento gracias a una compleja reorganización de los microtúbulos presentes en las inmediaciones del núcleo neuronal (Fig. 8-18, izquierda). Posteriormente, cuando la distancia entre la zona ventricular o subventricular se va haciendo mayor debido al engrosamiento de la vesícula cerebral, entra en escena la segunda forma de migración, la *locomoción*, esta vez dependiente de la glía radial (Fig. 8-18, derecha).

En la locomoción neuronal participan al menos dos actores, el neuroblasto migratorio y la glía radial, junto a tres hechos clave (reconocimiento, migración y separación). El primer paso, es decir, el reconocimiento del neuroblasto por su glía radial, depende en importante medida de la adecuada expresión de una de su proteína, denominada *filamina 1*. Esta proteína forma puentes cruzados con los filamentos de actina, lo que, por una parte, permite estabilizar el citoesqueleto de la neurona migratoria y, por otra, facilita la motilidad inicial del extremo líder del neuroblasto (encargado de dirigir a la célula hacia la futura corteza cerebral). Se debe enfatizar que la motilidad del extremo líder es crítica para reconocer su ruta migratoria e iniciar el proceso de trepa sobre la glía radial; por ello, las anomalías en la expresión del gen para filamina 1 interfieren en la migración de los neuroblastos, permaneciendo retenidos en las inmediaciones de la zona ventricular. Al no poder migrar, se van acumulando y forman agrupaciones o nódulos neuronales anómalos, cuyas consecuencias funcionales dependerán de la cuantía del trastorno migratorio. Esta alteración prenatal se conoce como *heteratopia periventricular* (v. más adelante). Una vez que el neuroblasto ha reconocido su ruta migratoria radial, debe iniciar su avance hacia la placa cortical (futura corteza cerebral). La migración propiamente tal tiene lugar por la interacción funcional entre diversas moléculas de adhesión neurona-glía, entre las que destaca la glucoproteína *astrotactina 1*. Esta molécula permite que la neurona migratoria adhiera a su glía radial lo suficientemente para no desprenderse, a la vez que permite suaves movimientos ameboideos de avance. Durante el proceso migratorio desempeña ahora un papel clave el complejo proteico formado por las proteínas *lisina 1, dineína y dinactina*. La mutación de uno o más de sus genes respectivos suele ocasionar importantes trastornos de la corticogénesis, como la lisencefalia tipo I (v. más adelante).

Otro grupo importante de actores corticogenéticos son los receptores de membrana heterodiméricos denominados *integrinas*, que hacen las veces de nexo entre la matriz extracelular y el citoesqueleto neuronal. Las integrinas poseen dos subunidades, α y β. La primera tiene tres variantes –α1, αb y αV–, en tanto que la segunda sólo una –la subunidad β1. ¿Qué interés revisten estas subunidades para una adecuada migración neuronal? Su relevancia ha sido demostrada cuando ocurren mutaciones en una o más de ellas. Cuando la mutación afecta la expresión de la subunidad α1, se produce un retraso significativo de la migración neuronal, pues el neuroblasto se separa precozmente de su glía radial, con la consiguiente altera-

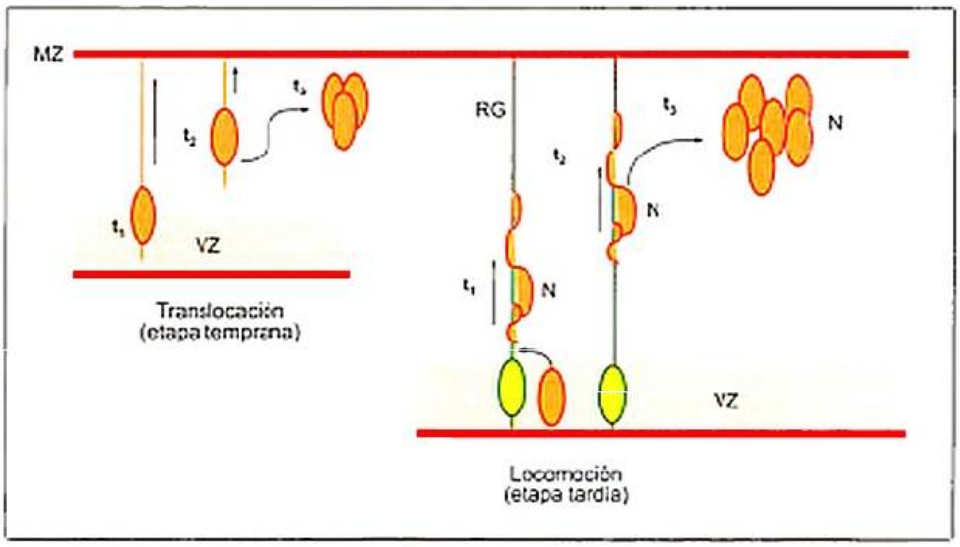


Figura 8-18. Dos etapas de la migración neuronal radial (translocación y locomoción). MZ: zona marginal (subpial); N: neurona migratoria (neuroblasto); RG: glía radial; t_1-t_3: tiempos; VZ: zona germinativa ventricular.

ción de la formación de las capas corticales. Asimismo, si la mutación afecta a la subunidad α6, las neuronas migran erráticas, colonizando diversas zonas a modo de agrupaciones neuronales funcionales pero fuera de lugar (heterotopias). Finalmente, la expresión anómala de la subunidad β1 produce importantes trastornos en la formación de las capas corticales. Estas evidencias muestran que los trastornos generados durante la migración neuronal son de naturaleza compleja y variada, cuyas consecuencias clínicas, neurológicas o neuropsicológicas dependerán tanto de la magnitud como de la zona cerebral involucrada; como se verá luego, estas consecuencias abarcan desde sutiles trastornos del aprendizaje (específicos o generalizados) hasta retraso mental grave.

Finalmente, el término de la migración neuronal y la separación del neuroblasto de la glía radial ocurren por la participación de dos actores adicionales: *a)* la *reelina*, glucoproteína secretada por las neuronas más primitivas que pueblan la corteza cerebral, las células de Cajal-Retzius, y *b)* los respectivos tres receptores que la reconocen, denominados VLDLR, ApoER2 y α1 β3-integrina, presentes en la superficie de los neuroblastos migratorios. La importancia de la reelina fue descrita hace una cuantas décadas por una mutación autosómica recesiva espontánea que permitió conocer al denominado ratón *reeler* (su nombre se debe a anomalías en su marcha y postura). Los estudios neurohistológicos del ratón *reeler* mostraron que la corticogénesis se produce al revés de la secuencia migratoria anormal: en él las neuronas destinadas a poblar las capas más profundas se localizan en las más superficiales, y viceversa (Figs. 8-19 y 8-20). Al parecer, las neuronas destinadas a las capas V y IV no se detienen tras ingresar a la placa cortical, sino que siguen en loca carrera hasta la zona más externa de la corteza (zona marginal, futura capa I). Cuando la reelina normalmente se pone en contacto con los receptores presentes en la membrana del neuroblasto

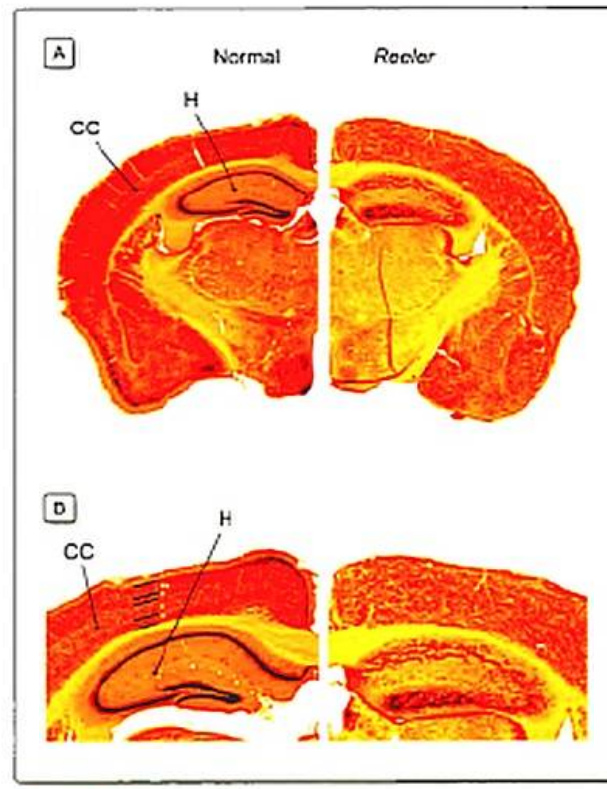


Figura 8-19. Cortes coronales del cerebro de un ratón normal (izquierda) y reeler (derecha). **A)** Vista a bajo aumento, en la que claramente se aprecia una organización arquitectónica diferente, especialmente marcada en el hipocampo (H) y la corteza cerebral (CC). **B)** Con un aumento mayor se aprecia con más claridad el desorden de la estructuración de las capas corticales. Las líneas a la izquierda delimitan las capas corticales en el ratón normal.

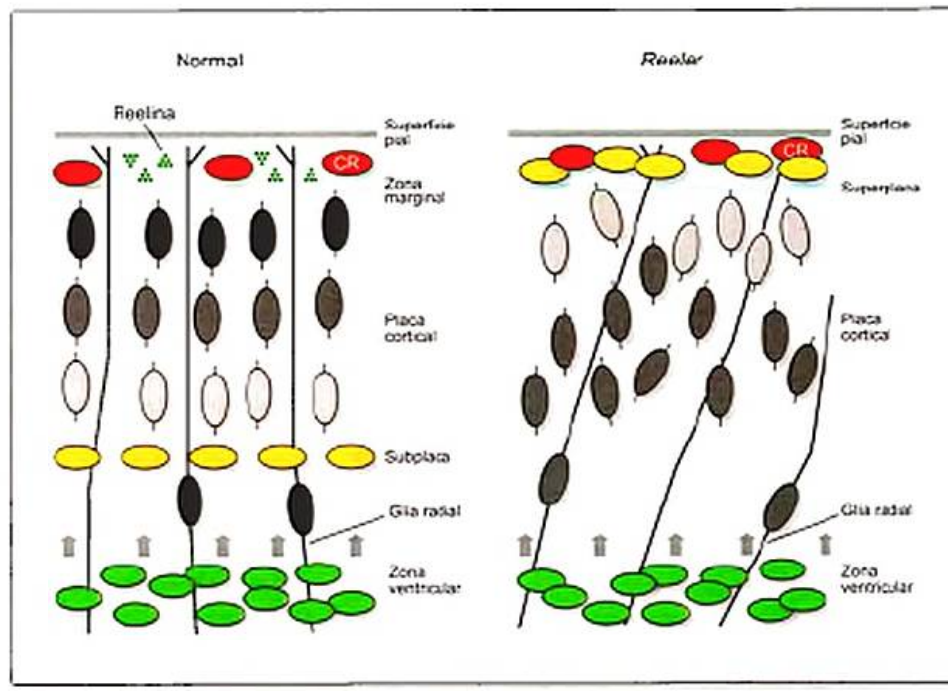


Figura 8-20. Esquema citoarquitectónico de la corteza cerebral de un ratón normal (izquierda) y un ratón reeler (derecha). Se muestra que las neuronas del ratón *reeler* forman las capas corticales en un ordenamiento inverso al normal; incluso las neuronas transitorias de la subplaca, que habitualmente se disponen bajo la corteza cerebral, continúan su migración para formar una lámina superficial anómala denominada superplaca. Óvalos rojos (CR): neuronas de Cajal-Retzius; óvalos verdes: células germinativas; óvalos amarillos: neuronas transitorias de la subplaca (capa VIII); óvalos grises: neuronas profundas (capas VI y V); óvalos en gris oscuro: neuronas intermedias (capa IV); óvalos negros: neuronas superficiales.

migratorio, ejerce tres efectos importantes en la formación de las capas corticales. Primero, gracias a la interposición de los neuroblastos migratorios en placa primordial plexiforme (también denominada preplaca), se produce su separación en dos bandas celulares: la zona marginal (futura capa I) y la subplaca (futura capa transitoria VII; Figs. 8-17 y 8-20). Segundo, en virtud del gradiente de concentración de reelina entre la zona marginal y los neuroblastos migratorios, esta proteína puede actuar inicialmente como una molécula de *atracción*, conduciendo a estos neuroblastos hacia las capas más superficiales, a la vez que les entrega la fuerza migratoria suficiente para que los neuroblastos más tardíos logren abrirse paso en medio de las neuronas que ya se han depositado en las capas más profundas (v. La ontogénesis de la corteza cerebral sigue una secuencia interna-externa, más adelante). Y, tercero, la reelina induce la separación del neuroblasto de su glía radial, deteniendo así el proceso de migración neuronal. Estas importantes funciones de la reelina explican por qué la corteza cerebral (y cerebelosa) del ratón mutante *reeler* luce tan desorganizada, dando lugar a una serie de trastornos cognitivos y neuromotores. En la figura 8-21 se muestra, a modo de ejemplo, la expresión de reelina por neuronas hipocampales en cultivo.

Migración neuronal tangencial

A diferencia de la migración radial desplegada por las futuras neuronas excitatorias de la corteza cerebral (piramidales y estrelladas espinosas), las interneuronas corticales inhibitorias no migran trepando por la glía radial, sino siguiendo claves moleculares presentes en el medio extracelular. Estas células se originan en una formación proliferativa transitoria, localizada en la región ventral del telencéfalo, aproximadamente por encima del núcleo caudado: la *eminencia ganglionar*. Esta estructura germinativa suele dividirse en dos porciones; la primera, *medial*, dará origen a la mayoría de las interneuronas GABA-érgicas que se distribuyen por las diferentes capas de la corteza cerebral e hipocampo, en tanto que la segunda, *lateral*, hará lo propio con las neuronas GABA-érgicas del cuerpo estriado (caudado y putamen), núcleo *accumbens* y neuronas granulares y periglomerulares del bulbo olfatorio. La migración tangencial es guiada por una serie de claves moleculares, que pueden agruparse en tres categorías principales: *a)* claves «motogénicas», encargadas de regular la motilidad del neuroblasto; *b)* claves de «direccionalidad», que orientan con respecto al camino que tomará el célula migratoria, y *c)* claves moleculares de «detención», que le indican a la célula migratoria cuándo debe finalizar su avance. Entre las primeras, motogénicas, destacan el denominado *factor de crecimiento hepatocitario* (también conocido como factor de dispersión) y la *neurotrofina 4/5*; entre las claves que norman la dirección migratoria se encuentran las moléculas de repulsión, como las *semaforinas 3A/3F* y las moléculas conocidas como *Slit-1 y Slit-2*. Finalmente, la señal de detención se asocia con la liberación de *glutamato* por los axones corticófugos que paralelamente van descendiendo por la cápsula interna, y a cuyos mensajes responderán las neuronas migratorias pues expresan receptores glutamatérgicos. Aunque se conoce menos el impacto que producen las alteraciones de la migración neuronal tangencial, las anomalías en este proceso se asocian con cierta vulnerabilidad del niño a sufrir crisis epilépticas, lo que se explica en parte por su importante papel inhibitorio que cumplen en la corteza cerebral.

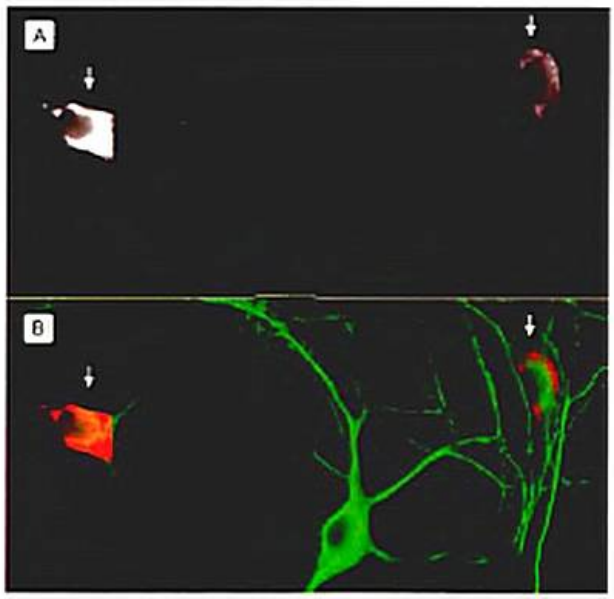


Figura 8-21. **A)** Neuronas *in vitro* inmunorreactivas a reelina. **B)** Marcaje doble con inmunofluorescencia para reelina (rojo) y proteínas asociadas a microtúbulos del tipo 2 (MAP-2, verde). Las flechas indican la superposición de células inmunorreactivas a reelina **(A)** y a MAP-2 **(B)**, mostrando que son efectivamente neuronas.

> La migración neuronal tiene lugar en dos formas básicas: radial y tangencial. La primera se realiza principalmente siguiendo rutas migratorias trazadas por la glía radial, la cual conducirá a los neuroblastos migratorios hasta la zona cortical respectiva; en tanto, la segunda sigue claves moleculares presentes en la matriz extracelular. En ambos casos existen moléculas clave para la formación laminar de la corteza cerebral.

La ontogénesis de la corteza cerebral sigue una secuencia interna-externa

A medida que transcurre la migración hacia la futura corteza cerebral, las neuronas inmaduras se van agregando de acuerdo con una estricta secuencia espaciotemporal. Las primeras neuronas que nacen y migran están destinadas a la zona marginal (o subpial), constituyendo la placa primordial plexiforme. Sus células se caracterizan por poseer una morfología variada y primitiva. Según Marín-Padilla (1998), esta capa cortical ancestral, similar a la de los reptiles, constituiría una forma de recapitulación filogenética. Conforme avanza el desarrollo cortical, la preplaca es separada en dos capas celulares por la interposición de los neuroblastos de migración más tardía: una capa superior, caracterizada por las grandes neuronas horizontales de Cajal-Retzius (es la futura

capa cortical I), y una inferior, denominada subplaca (o capa cortical VII), constituida por neuronas transitorias de fenotipo variable y de maduración muy precoz, la mayoría de las cuales desaparecerá poco antes de finalizar la etapa prenatal. Estas células transitorias desempeñan un importante papel en la formación de la corteza cerebral, especialmente de su inervación talamocortical. Resumiendo, las primeras capas corticales que se forman durante la ontogenia son las primitivas capas I y VII; luego siguen las capas VI, V, IV, III y II. Finalmente, las neuronas de la capa VII experimentan muerte celular programada (apoptosis) dando paso, poco antes del nacimiento, a la típica neocorteza de seis capas (v. Fig. 8-16). Esta secuencia ontogenética, denominada *gradiente interna-externa*, fue descrita inicialmente en el ratón por Angevine y Sidman en 1961 y más tarde confirmada en casi todos los mamíferos estudiados. Se debe destacar que las neuronas destinadas a poblar las capas corticales más profundas (V y VI) se originan principalmente en la zona germinativa ventricular y expresan los neurogenes *Ngn1* y *Ngn2*; en tanto, las neuronas que migran y se detienen en las capas corticales superficiales (II y III), formadas en la zona germinativa subventricular, expresan genes diferentes (conocidos como *Svet1* y *Cux2*). Probablemente esta expresión génica diferencial se relaciona con la función y la forma de conexión diferentes que poseen las neuronas de las capas superficiales (de proyección corticocortical) frente a las profundas (de proyección corticosubcortical).

Como se recordará, las neuronas de la ancestral placa primordial plexiforme se separan en dos láminas celulares, una superior, formada por las tempranas neuronas de Cajal-Retzius (capa cortical I), y otra inferior, donde residen las neuronas de la subplaca (capa VII). Las primeras se encargan de secretar la glicoproteína reelina, cuya función principal es regular la migración neuronal y facilitar una adecuada laminación cortical. Las neuronas de la capa VII, en tanto, deben resolver un importante problema logístico. Al respecto, la principal inervación aferente que recibe la corteza cerebral proviene de neuronas de proyección talámicas, cuyos axones se aproximan durante la etapa prenatal hasta las inmediaciones de la placa cortical. Dado que, por una parte, las neuronas postsinápticas (blanco) de estos axones –principalmente interneuronas espinosas de la capa IV– nacen, migran y se depositan en la placa cortical varias semanas después de que sus axones presinápticos (talámicos) han llegado a las inmediaciones de la región subcortical y, por otra parte, éstos no pueden sobrevivir sin establecer prontamente contactos sinápticos, las neuronas de la subplaca les sirven de elementos postsinápticos transitorios, una forma de hospedaje neurobiológico que mantiene la viabilidad de los axones talamocorticales a la espera que migren sus neuronas postsinápticas definitivas. Por ello, la zona subcortical (capa VII) donde residen estas células transitorias se conoce también como «compartimento de espera». Una vez que las neuronas destinadas a la capa cortical IV han migrado, los axones talamocorticales se desconectan de las neuronas localizadas en la subplaca y hacen su ingreso hacia la placa cortical, inervando ahora sus neuronas definitivas; a su vez, las neuronas de la capa VII experimentan apoptosis y desaparecen. Se debe destacar que, en el cerebro humano, el ingreso de los axones talámicos hacia la corteza ocurre aproximadamente entre las semanas gestacionales 24 y 30.

> La secuencia de formación de la corteza cerebral sigue un patrón interno-externo, esto es, las neuronas que se forman primero en la zona germinativa migran y van a poblar las capas corticales más profundas, las que nacen luego pasan a través de las neuronas ya depositadas en las capas previas y se disponen por encima de ellas, y así sucesivamente.

Trastornos de la migración neuronal y disfunciones cognitivas

Los trastornos de la migración neuronal constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones corticales generadas durante la fase ontogenética prenatal analizada previamente. Sus secuelas más frecuentes van desde sutiles alteraciones cognitivas hasta graves disfunciones neurológicas, acompañadas por lo general de trastornos del desarrollo psicomotor y epilepsia. Por ejemplo, se han descrito alteraciones migratorias prenatales tempranas asociadas a trastornos del lenguaje y escritura (disfasia y dislexia) y de la motricidad fina (dispraxias). Como fue señalado anteriormente, la gran mayoría de estas alteraciones se deben a mutaciones de genes específicos, cuyos productos moleculares participan de manera crítica en la migración neuronal. Una de las alteraciones más frecuentes es la lisencefalia (literalmente «cerebro liso») del tipo I o clásica. Se asocia con la mutación del gen *LIS-1*, que codifica para la lisina 1, proteína de 45 kDa que se localiza en las inmediaciones de los microtúbulos neuronales. Durante los movimientos migratorios que realizan las neuronas inmaduras se incrementa significativamente la dinámica citoesquelética (polimerización y despolimerización). Dado que una de las principales funciones de la lisina 1 es la estabilización de los microtúbulos durante la migración neuronal, si esta proteína está ausente (o es anormal) las neuronas no logran migrar con éxito, generando una serie de alteraciones en la formación de la corteza cerebral. Al respecto, y tal como hemos comentado en el capítulo 3, se debe mencionar que una estrategia evolutiva clave para aumentar la superficie cortical sin que la caja craneana aumente en igual proporción es plegándose, lo que da lugar a la formación de las típicas circunvoluciones cerebrales; esta estrategia hace que aproximadamente el 65 % de las neuronas corticales se encuentren inmersas en los surcos y cisuras corticales. Pues bien, el niño con lisencefalia posee una importante reducción del número de circunvoluciones y, por lo tanto, de neuronas corticales. Histológicamente se observan sólo cuatro de las seis capas corticales, con un aumento patológico del grosor cortical, que en algunas regiones cerebrales suele alcanzar hasta 10-20 mm (en una corteza normal el grosor no supera los 4 mm). Las neuronas que logran poblar la corteza cerebral son en general más grandes, y su disposición topográfica claramente desordenada. Cuando la lisencefalia es grave, como en la agiria (literalmente «sin giros»), ésta se asocia a un grave retraso mental, con trastornos neuromotores y crisis epilépticas; si el deterioro ontogenético es menos grave, como en la paquigiria, en la que se han logrado formar

circunvoluciones pero en menor número, los signos clínicos son menos serios, pero lo bastante para generar importantes trastornos cognitivos.

Una segunda alteración del desarrollo cerebral asociada a déficits cognitivos es la *heterotopia subcortical en banda*. Es un trastorno relacionado con la lisencefalia clásica, pero se diferencia en que un número importante de neuronas migra sin lograr alcanzar la corteza cerebral, ubicándose a modo de una lámina de sustancia gris por debajo de la substancia blanca subcortical. En las imágenes de resonancia magnética aparece como una corteza doble. A diferencia del trastorno anterior, las neuronas que pueblan la banda subcortical son habitualmente pequeñas. Aunque esta malformación también puede ocurrir por mutación del gen que codifica para la lisina 1, la mayoría de los casos se deben a la mutación de un segundo gen asociado a la migración neuronal, denominado doblecortina *(DCX)*, que codifica para la proteína del mismo nombre. La doblecortina es una proteína de 40 kDa que, como la lisina 1, se colocaliza normalmente con los microtúbulos, contribuyendo a su polimerización y estabilización.

Un tercer trastorno que afecta a las neuronas migratorias es la *lisencefalia asociada al cromosoma X*, menos frecuente que la del tipo I pero más grave; muchas veces se presenta no sólo con un cerebro liso sino también asociada a la ausencia del cuerpo calloso (agenesia). Si bien el grosor de la corteza cerebral no es mucho mayor que el normal (6-7 mm), sólo posee las neuronas de proyección, esto es, piramidales (glutamatérgicas), careciendo del necesario balance inhibitorio dado por las interneuronas GABA-érgicas. Por ello, es frecuente que estos niños presenten crisis epilépticas neonatales, asociadas a microcefalia, retraso mental grave y parálisis cerebral. Esta alteración se encuentra relacionada con mutaciones del gen homeótico *aristaless* (*ARX*), ubicado en el cromosoma X. La falta de neuronas inhibitorias se explica probablemente porque este gen se expresa principalmente en el linaje de neuronas GABA-érgicas, controlando su migración desde la eminencia ganglionar (Fig. 8-22).

Existen otros casos en los que los neuroblastos generados en el epitelio ventricular no logran alejarse de su lugar de nacimiento, dando lugar a la denominada *heterotopia periventricular nodular*, en la que se forman cúmulos neuronales en la vecindad de los ventrículos laterales, que originan los nódulos característicos de esta malformación. Aunque los pacientes presentan una gran variabilidad de formas clínicas, su desarrollo cognitivo puede ser normal o límite, aunque pueden sufrir crisis epilépticas frecuentes. Esta forma de heterotopia ocurre en estrecha asociación con la mutación del gen de la *filamina A (FLNA)*. Este gen codifica para una fosfoproteína asociada a los filamentos de actina, con los que forma puentes cruzados. Se expresa principalmente en el soma neuronal y en su proceso líder. Como se ha señalado, este último está dotado de gran motilidad y resulta clave en la exploración del micromedio que enfrenta el neuroblasto en su avance migratorio hacia la corteza cerebral. Finalmente, el trastorno de la migración neuronal que con mayor frecuencia se asocia a trastornos de la esfera cognitiva, especialmente lingüística, es la *polimicrogiria*, que literalmente significa muchas circunvoluciones pero de tamaño pequeño. Cuando estas alteraciones ocurren en la región parietotemporal, especialmente del hemisferio izquierdo, se asocian a dislexia y/o disfasia, y trastornos en el desarrollo del lenguaje (Fig. 8-23). La relación entre trastornos de la migración neuronal y disfunciones cognitivas indica que al menos algunas de estas alteraciones pueden originarse durante el desarrollo prenatal temprano y obedecen, al menos en parte, a errores de la expresión de genes neuronales cuyas consecuencias funcionales –cuando el trastorno migratorio es menor– se suelen manifestar tardíamente (durante la adquisición del lenguaje o en algún momento de la etapa escolar temprana).

> Existen diversas mutaciones que pueden generar trastornos de la migración neuronal. La más frecuente es la mutación del gen que codifica para la proteína lisina 1, cuya consecuencia es un defecto prenatal conocido como lisencefalia clásica; asimismo, otros errores de la migración se deben a mutaciones en genes que codifican para otras proteínas claves como la doblecortina y la filamina 1, generando desde sutiles trastornos cognitivos (por ejemplo, dislexia y disfasia) hasta retardo mental grave.

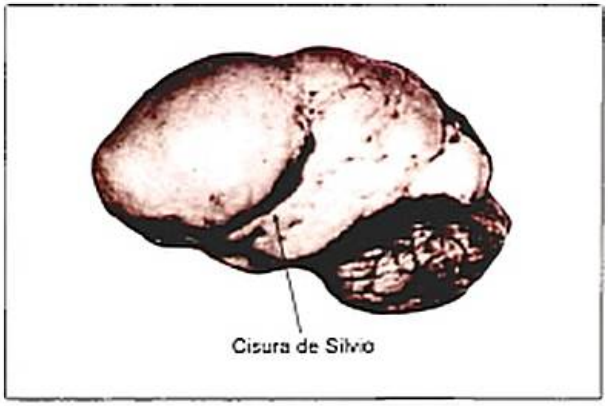


Figura 8-22. Grave lisencefalia (y microcefalia). Obsérvese que la única cisura formada es la de Silvio.

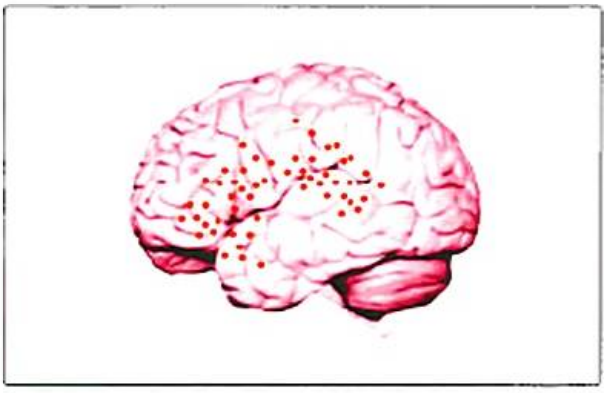


Figura 8-23. Regiones cerebrales en las que se detectó un mayor número de neuronas fuera de lugar (heterotopias o ectopias). Obsérvese que las zonas con un mayor número de heterotopias corresponden aproximadamente a las áreas de Broca y Wernicke, lo que puede explicar las disfunciones de la lectoescritura, principalmente dislexias.

Hipótesis de la unidad radial y formación de las columnas corticales morfofuncionales

Otro importante desafío que debe enfrentar la corteza cerebral durante su desarrollo temprano es la organización de las neuronas posmigratorias en columnas morfofuncionales, es decir, agrupaciones de neuronas relacionadas sinápticamente y dispuestas perpendicularmente entre la superficie pial y la sustancia blanca subcortical, abarcando las capas corticales I-VI. Tal como se ha explicado en el capítulo 3, la corteza cerebral está constituida por columnas verticales (o módulos) de unos 200-400 µm de diámetro, cada uno de las cuales cumple funciones más o menos específicas. Por ejemplo, para construir una imagen visual a partir de miles de ráfagas de actividad bioeléctrica provenientes de la vía visual (retinogeniculocortical), una de las estrategias que sigue la corteza es «clasificar» esta información de acuerdo con la orientación de sus campos receptivos lineales, típicos de la mayoría de las neuronas residentes en la corteza visual primaria (V1). Para ello, existen columnas corticales; cada una de estas columnas responde a una línea luminosa (campo receptivo) con determinado ángulo de inclinación (Fig. 8-24). A pesar de que las neuronas pertenecientes a una columna determinada exhiben diversos fenotipos morfológicos, neuroquímicos y electrofisiológicos, todas ellas procesan el mismo patrón de estímulos. Algo similar ocurre en las otras cortezas sensoriales, motoras y de asociación. Formar estas columnas morfofuncionales durante la ontogenia cortical reviste un particular desafío neurobiológico. En este contexto, se mencionarán los principales problemas que debe resolver la corteza cerebral en el transcurso de su desarrollo.

Como se ha señalado, las neuronas migran independientemente desde su lugar de nacimiento (zona ventricular, subventricular o eminencia ganglionar) hasta la corteza cerebral, formando posteriormente complejos sinápticos tanto al interior de la columna respectiva como entre las columnas vecinas. La cuestión es cómo «saben» las neuronas que han migrado, independientemente unas de otras, con qué neuronas deben establecer conexiones funcionales y procesar de este modo la información cortical que, en última instancia, permitirá la génesis de diversas funciones perceptivas y cognitivas durante el desarrollo posnatal. Si bien la respuesta a esta cuestión dista mucho de ser satisfactoria, la *hipótesis de la unidad radial* postulada hace algunas décadas por Pasko Rakic (1986) podría contribuir a dar respuesta a este problema. En lo fundamental, esta hipótesis sostiene que en el epitelio germinativo ventricular (zona ventricular) existirían unidades proliferativas discretas o *protocolumnas*, que se relacionarían morfofuncionalmente con las futuras columnas corticales en formación (denominadas *columnas ontogenéticas* para diferenciarlas de las protocolumnas ubicadas en la zona ventricular). El nexo estructural entre las protocolumnas proliferativas y las columnas ontogenéticas corticales estaría explicado por la presencia de la glía radial, que conectaría ambas estructuras (v. Fig. 8-18, derecha). Esta hipótesis postula, además, que el número de protocolumnas determinaría la expansión filogenética y ontogenética de la corteza cerebral –a mayor cantidad de unidades proliferativas o protocolumnas, mayor expansión del manto cortical–, en tanto que la cantidad de neuroblastos generados al interior de cada protocolumna determinaría el grosor cortical: a mayor cantidad de neuroblastos formados por cada protocolumna, mayor será el grosor cortical alcanzado (Fig. 8-25).

Si bien esta hipótesis puede explicar la formación de las columnas corticales, surge un problema adicional: ¿cómo pueden reconocerse las neuronas al interior de cada columna cortical ontogenética, si han nacido y migrado en distintos momentos? Aunque no existe una respuesta clara a esta cuestión, una serie de estudios muestran que la relación morfofuncional existente entre las células que conforman las unidades proliferativas en la zona ventricular (protocolumnas) podría ayudar a clarificar en parte este proceso. LoTurco y Kriegstein demostraron en 1991 que las células presentes en la zona germinativa ventricular no sólo eran capaces de interactuar con moléculas del medio extracelular, sino también entre sí empleando acoplamientos tipo uniones estrechas (*gap junctions*) (v. cap. 2). Se debe recordar que estos acoplamientos intercelulares, característicos de las sinapsis eléctricas, permiten una rápida comunicación intercelular no sólo de corriente iónica sino, además, de pequeñas biomoléculas (Fig. 8-26). Esta forma de intercambio y procesamiento de información facilitaría el reconocimiento intercelular en las diversas columnas

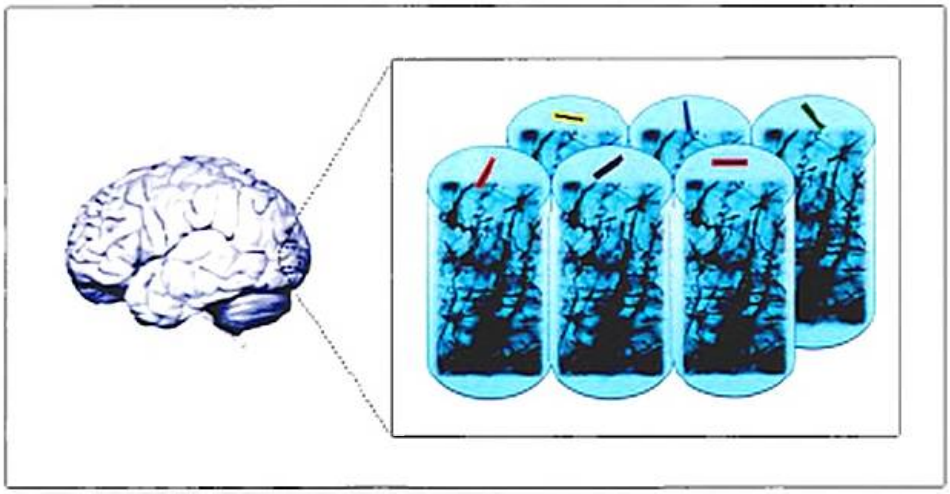


Figura 8-24. Esquema de la organización cortical columnar (modular), tomando como ejemplo la corteza visual primaria. A la derecha se muestran algunas columnas corticales, cada una de las cuales está conformada por neuronas de fenotipo variable, pero que procesan un mismo aspecto de la escena visual (en este caso su campo receptivo es sólo lineal, representado por las barras en colores sobre las columnas).

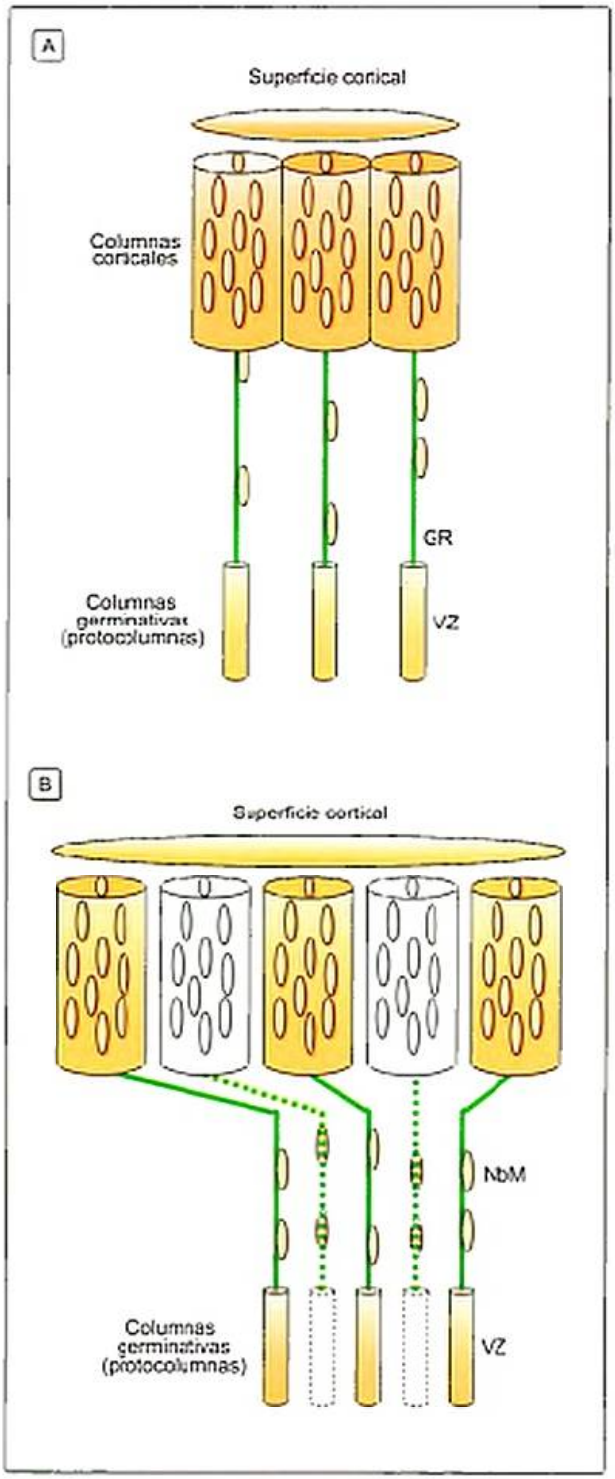


Figura 8-25. Hipótesis de la unidad radial postulada por Pasko Rakic. A) Tamaño de un área cortical en relación con el número de unidades proliferativas (protocolumnas) en la zona ventricular. B) Incremento de esta área cuando se forma un mayor número de unidades proliferativas –probablemente por mutaciones genéticas aleatorias (y favorables) generadas durante un largo periodo evolutivo– lo que podría explicar el aumento expansivo de la corteza cerebral desde los mamíferos inferiores hasta el cerebro humano. GR: glía radial; NbM: neuroblastos migratorios; VZ: zona ventricular.

corticales relacionadas con una misma función, como lo demostraron Mountcastle en la corteza somestésica (1956), Hubel y Wiesel en la corteza visual (1963), Merzenich y Brugge en la corteza auditiva (1973). Además, el arquitecto que establece la funcionalidad y promueve el establecimiento de conexiones neurales durante la etapa de formación de estos módulos corticales es la propia actividad bioeléctrica, generada espontáneamente al interior de las diversas columnas morfofuncionales que tapizan la corteza cerebral. Esta forma de actividad prenatal autógena, encargada de formar los circuitos neuronales primarios al interior de cada columna cortical ontogenética, fue inicialmente demostrada *in vitro* por el grupo de Rafael Yuste en 1992.

> La corteza cerebral se organiza en columnas o módulos funcionales encargados del procesamiento inicial o básico de información. Durante el desarrollo cortical estas columnas deben formarse de un modo adecuado; a tal efecto, se ha postulado la denominada hipótesis de la unidad radial, que sugiere, en lo fundamental, una correspondencia entre la zona ventricular germinativa (donde existirían las denominadas protocolumnas ventriculares) y las columnas corticales en formación, cuyo nexo estaría formado por la glía radial. De este modo, las neuronas que nacen, migran y se diferencian en momentos diferentes pueden organizarse morfofuncionalmente en una misma columna cortical, procesando aspectos similares de la información.

Diferenciación neuronal

Una vez que las neuronas han migrado y formado las diferentes capas corticales, deben iniciar su proceso de diferenciación, es decir, expresar su fenotipo morfofuncional, estableciendo concomitantemente las conexiones sinápticas apropiadas. Si se atiende a las características morfológicas de las neuronas inmaduras al momento de alcanzar la corteza cerebral, se observará que la gran mayoría posee una forma bipolar, iniciando luego los cambios morfofuncionales que les permitirán distinguirse entre sí. Es necesario recordar que las capas corticales superficiales (II, III y IV) poseen neuronas que establecen relaciones principalmente corticocorticales, sean éstas locales o a distancia; en tanto, las neuronas pertenecientes a las capas más profundas, V y VI, se proyectan hacia estructuras subcorticales (las piramidales de la capa V lo hacen a colículos superiores, protuberancia y médula espinal, mientras que las neuronas de la capa VI hacen lo propio sobre diversos núcleos talámicos). Desde una perspectiva funcional, la mayoría de las neuronas corticales (más del 70 %) desarrollan una actividad excitatoria, glutamatérgica, y exhiben un fenotipo piramidal o estrellado, con dendritas cubiertas de espinas. Las primeras, *piramidales*, son las principales neuronas corticales presentes en casi todas las capas (II, III, V y VI), y se caracterizan por desarrollar una prominente dendrita apical que habitualmente alcanza la capa I de la corteza, donde se ramifica moderadamente. Por el contrario, las neuronas *estrelladas espinosas* residen casi exclusivamente en la capa IV de la corteza cerebral (Fig. 8-27). Resulta sorprendente el hecho de que en

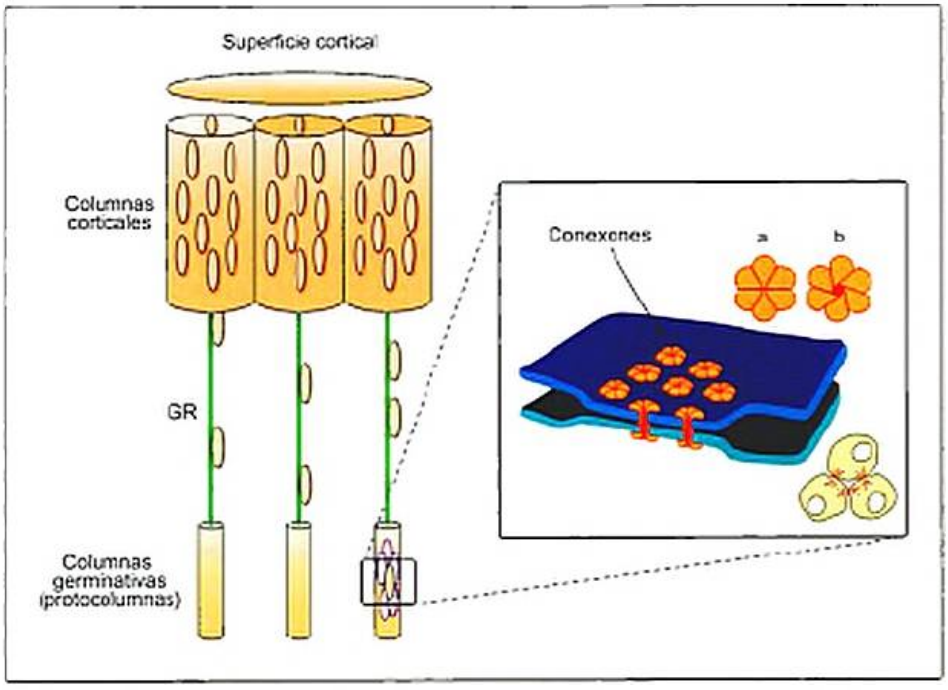


Figura 8-26. Esquema de la proliferación/migración neuronal que destaca las estrechas relaciones establecidas entre las diferentes células proliferativas y los neuroblastos al interior de cada protocolumna. La imagen de la derecha muestra el tipo de acoplamiento que se produce *(gap junctions)*. GR: glía radial.

las primeras etapas de maduración las neuronas estrelladas espinosas poseen un fenotipo piramidal, pero luego retraen su dendrita apical y adoptan su característica forma estrellada. El resto de las neuronas corticales, de naturaleza inhibitoria, GABA-érgicas, también poseen un fenotipo estrellado, pero carecen de espinas dendríticas y se encuentran dispersas por todas las capas corticales.

Dado que la secuencia de maduración inicial de las neuronas piramidales se repite una y otra vez conforme van poblando la corteza cerebral, surge la pregunta de si este curso ontogenético está determinado por la propia neurona piramidal (intrínsecamente) u obedece a claves moleculares presentes en el medio extracelular. Una buena manera de dilucidar el mecanismo involucrado en este proceso es realizar experimentos *in vitro*. Se estudió la diferenciación celular colocando neuronas con secciones gruesas *(slices)* de cerebro vivo. Se observó que después de unas pocas horas todas las neuronas presentes en el medio formaron prolongaciones muy similares a las presentes *in situ*, lo que indica que el micromedio determina en importante medida su fenotipo. Actualmente se sabe que la dirección que toma el axón durante su crecimiento está determinada, al menos en parte, por una molécula secretada al medio extracelular desde la zona marginal (subpial), cuyo efecto sobre el axón es de repulsión, evitando así que se proyecte en la dirección opuesta, es la molécula semaforina 3A. Una vez que se ha formado el axón y se dirige hacia la sustancia blanca, se inicia el crecimiento dendrítico, siguiendo un curso ontogenético similar al descrito *in situ*. A diferencia de lo observado con el axón, se ha demostrado que el crecimiento de la prominente dendrita apical tiene lugar por la presencia

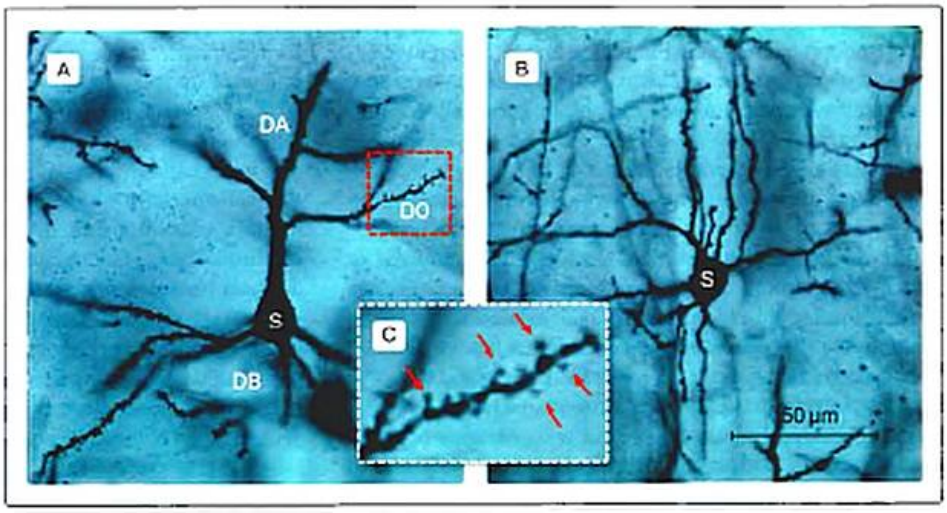


Figura 8-27. Neuronas corticales impregnadas con el método de Golgi. **A)** Neurona piramidal típica de la corteza cerebral. **B)** Neurona estrellada característica de la corteza cerebral. **C)** Imagen aumentada de una dendrita oblicua –señalada en **A)** mediante recuadro rojo– para destacar las espinas dendríticas (flechas rojas). DA: dendrita apical; DB: dendritas basales; DO: dendritas oblicuas; S: soma neuronal.

de moléculas que generan quimioatracción, curiosamente la misma molécula que ejerce quimiorrepulsión sobre el axón (semaforina 3A). Se conoce menos acerca de los mecanismos involucrados en el desarrollo del árbol dendrítico basal, pero es probable que sea conducido por moléculas similares.

Cuando se compara el desarrollo neuronal entre las diferentes áreas corticales de un mismo cerebro, es posible detectar –tanto en el mono como en el ser humano– que las neuronas localizadas en regiones de la corteza de asociación frontal (áreas de Brodmann 10 y 11) poseen una arborización dendrítica y una densidad de espinas notablemente más complejas que en áreas corticales primarias (p. ej., la corteza visual o somatosensorial). Esta asincronía del desarrollo cortical es congruente con estudios de imágenes cerebrales realizados por Ruoss et al. (2001) en los que se muestra que el desarrollo de los surcos y las circunvoluciones cerebrales ocurre primero en regiones sensoriomotoras, para luego progresar hacia regiones parietooccipitales y frontales de asociación, siendo las neuronas de la corteza prefrontal las últimas en madurar. Asimismo, en un interesante estudio realizado en la corteza cerebral humana, Travis et al. (2005) compararon el desarrollo neuronal regional de la corteza cerebral de lactantes con los datos existentes del cerebro humano adulto, y encontraron notables diferencias morfológicas en la secuencia de desarrollo neuronal. En este estudio se cuantificó el desarrollo dendrítico y la densidad de espinas en neuronas piramidales de cuatro regiones corticales, tres de ellas primarias (visual, somatosensorial y motora) y la cuarta de asociación (prefrontal). Estos antecedentes indican que las neuronas que poseen una maduración más avanzada en esta etapa temprana son las presentes en la corteza motora primaria (área de Brodmann 4); luego siguen las neuronas de la corteza somatosensorial (áreas 3, 1, 2), y posteriormente, las células de la corteza visual (área 18), en tanto que las menos desarrolladas son las neuronas piramidales prefrontales (área 10). Sin embargo, a medida que el cerebro va madurando, este panorama cambia, es decir, las neuronas pertenecientes a las cortezas primarias detienen su desarrollo mucho antes que sus homólogas prefrontales, mostrando finalmente un desarrollo dendrítico notablemente superior al observado en las áreas primarias. Al respecto, se ha sugerido que las diferencias entre las áreas primarias y de asociación (prefrontal, en este caso) se deben a que las neuronas de estas últimas presentan un desarrollo mucho más lento y prolongado que las áreas primarias restantes. Ello resulta lógico si se considera que las funciones mediadas por las células prefrontales (principalmente cognitivas y socioemocionales) son evidentemente más complejas y útiles en etapas posteriores como la infancia y adolescencia.

La disposición espacial que adopten las ramas dendríticas, así como su extensión y número, son otras variables ontogenéticas de gran importancia. Ello se debe a que la eficacia de una conexión sináptica depende no sólo sus propiedades funcionales locales, sino además de cuán alejada se encuentre del soma neuronal: bajo similares condiciones funcionales, las sinapsis proximales al soma serán más efectivas que las distales; asimismo, si dos sinapsis se encuentran a una misma distancia del cuerpo neuronal, pero una se contacta con una espina dendrítica más larga y delgada en tanto que la otra lo hace sobre una espina más corta y de mayor grosor, esta última será también más eficaz que la primera a pesar de encontrarse equidistantes de la zona de descarga. Estos aspectos morfofuncionales son relevantes en la capacidad de procesamiento de información, tanto durante la ontogenia neuronal como en los cambios plásticos inducidos por la experiencia.

> **¡** La diferenciación neuronal es un proceso ontogenético por el cual las neuronas adquieren su identidad o fenotipo morfológico (p. ej., piramidales o estrelladas), neuroquímico (su neurotransmisor y neuropéptidos característicos) y electrofisiológico (su patrón de descarga característico).

Sinaptogénesis

Otro elemento clave durante el desarrollo cerebral es la formación y funcionalidad de las conexiones sinápticas. Aun cuando se ha avanzado bastante acerca de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las sinapsis periféricas (empleando a la unión neuromuscular como modelo), se conoce mucho menos acerca de los procesos que participan en la formación de las conexiones sinápticas en la corteza cerebral. No obstante, existen algunas evidencias en seres humanos que han contribuido a determinar la secuencia temporal aproximada de este crucial proceso.

En el cerebro humano, el proceso de establecimiento de conexiones sinápticas se inicia alrededor de las 14-16 semanas gestacionales, progresando con mayor intensidad entre los 6 meses gestacionales y los 12-24 meses posnatales. Dado que la mayoría de los contactos sinápticos se realizan entre axones y dendritas (especialmente sus espinas), este proceso ontogenético ocurre paralelamente con el desarrollo dendrítico y sus espinas (Fig. 8-27 y 8-28). De hecho, la importancia de las espinas dendríticas en la capacidad de procesamiento de información cortical queda en evidencia cuando éstas disminuyen en número o se forman menos de las esperadas para una función adecuada, como lo demostró Dominick Purpura hace unos cuantos años en niños con retraso mental. Una vez que alcanzan su máximo (dependiendo de la región cortical ello ocurre entre los 2 y los 7 años de edad), se inicia un largo proceso de eliminación de conexiones, que en algunas zonas –como la corteza prefrontal– se prolongará hasta el final de la adolescencia. Aunque la mayoría de los estudios destinados a evaluar la sinaptogénesis cortical y sus mecanismos involucrados provienen de modelos animales, afortunadamente existen estudios en la corteza cerebral humana que permiten abordar este importante proceso. Por varias décadas el grupo de Peter Huttenlocher (1997) ha recolectado especímenes de la corteza frontal y visual humana, realizando estudios cuantitativos de la densidad sináptica en diferentes edades, demostrando que desde el nacimiento hasta aproximadamente los 2-3 años se produce un *incremento* sostenido del número de sinapsis por neurona en ambas regiones corticales, aunque siempre es más significativa en la corteza frontal (Fig. 8-29). A medida que transcurre el desarrollo, entre la niñez tardía y la adolescencia, se detecta una *disminución* progresiva de conexiones sinápticas, para finalmente estabilizarse hacia la adultez. Según estos datos, la corteza cerebral humana adulta posee una cantidad

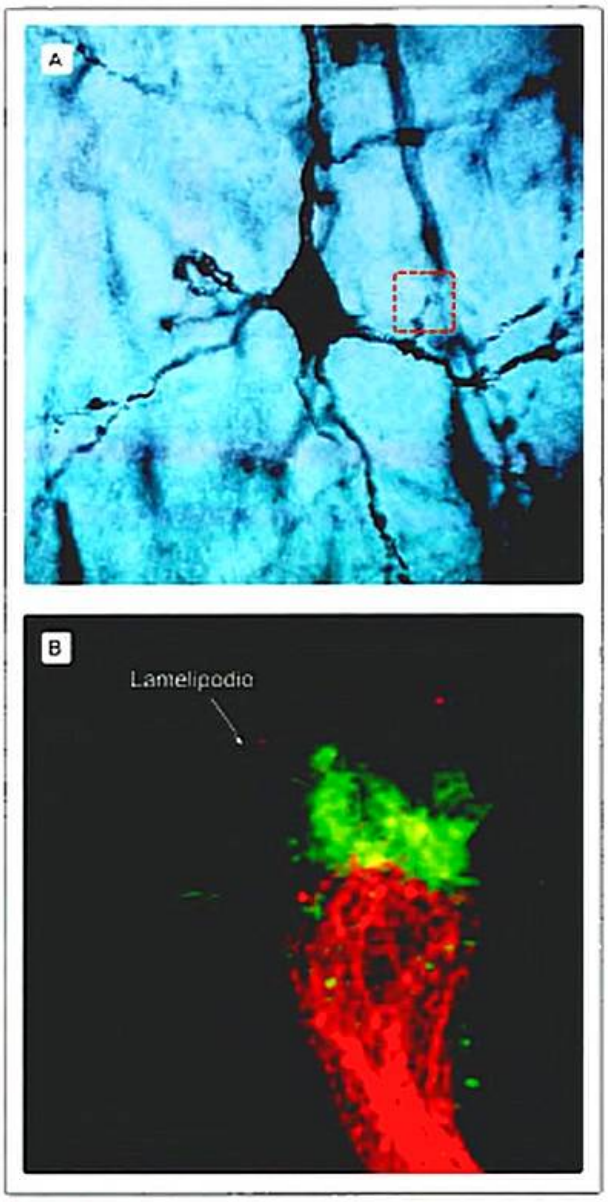


Figura 8-28. **A)** Neurona piramidal (Golgi-Cox) inmadura de la corteza frontal (rata); en el recuadro rojo se muestra una dendrita, probablemente en proceso de crecimiento. **B)** Extremo de una neurita (futura dendrita o axón) *in vitro* con la típica expansión tipo «cono de crecimiento» (lamelipodio). Es el panorama que posiblemente se vea cuando una dendrita se encuentre en intensa exploración del micromedio extracelular con el objeto de establecer uno o más contactos sinápticos; su motilidad está dada principalmente por la dinámica del citoesqueleto tanto de actina (verde) como de tubulina (rojo).

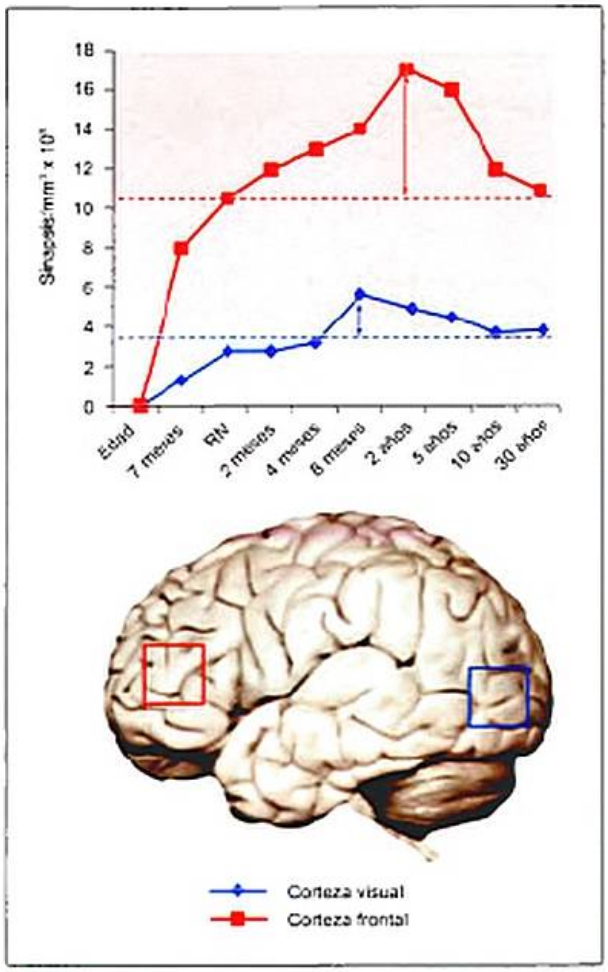


Figura 8-29. Curso temporal comparativo de la sinaptogénesis en la corteza prefrontal (rojo) y visual (azul) humana. Se observa que en ambas se produce un aumento del número de sinapsis, seguido de su disminución, aunque es mucho más significativo en la corteza prefrontal (flechas verticales), en comparación con el nivel adulto representado por las líneas de puntos). RN: recién nacido.

de sinapsis similar a la cuantificada en el niño de aproximadamente 1 año de edad, pero con una importante diferencia: ha sido el resultado de un largo proceso de estabilización y eliminación de conexiones, conducido por dos «metaagentes», los *genes* y la *experiencia*. Aquí radica la relevancia de este proceso ontogenético, ya que la sobreproducción de conexiones sinápticas detectada durante la infancia temprana permite, al parecer, que la interacción del individuo con su entorno físico, cultural y socioemocional haga las veces de escultor, eliminando aquellas conexiones menos solicitadas, en tanto que se fortalecen las que han sido más requeridas por la experiencia. Es posible que este hecho regresivo contribuya a adaptar unas características citoarquitectónicas ancestrales, determinadas en gran parte por su historia evolutiva, a la realidad contingente que le toca vivir al individuo, independientemente del momento en que éste haya nacido.

Estos hechos regresivos, evaluados histológicamente, son congruentes con evidencias provenientes de neuroimágenes funcionales. Por ejemplo, Harry Chugani (1986) estudió la actividad metabólica empleando PET en cerebros de niños y adolescentes, observando una secuencia ontogenética congruente con lo descrito por el grupo de Huttenlocher, es decir, un significativo *incremento* en la actividad metabólica cerebral (consumo de glucosa) entre la niñez temprana y la infancia, para luego *decaer* ostensiblemente hacia la adolescencia (Fig. 8-30).

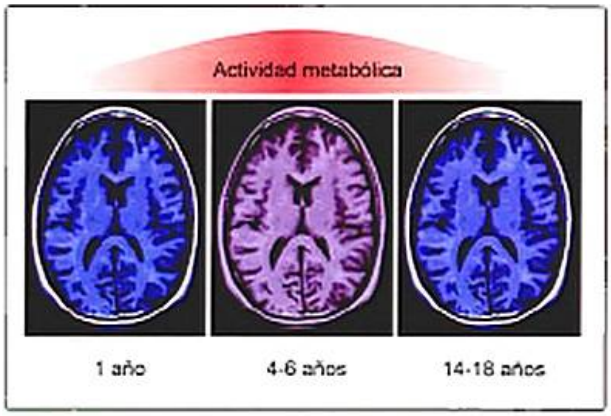


Figura 8-30. Representación esquemática del incremento de metabolismo cerebral en la niñez, seguido de su declinación en la adolescencia.

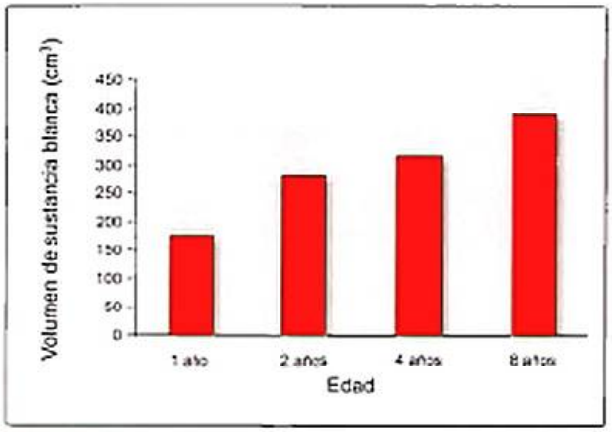


Figura 8-31. Incremento sostenido de la sustancia blanca cerebral entre el primer año y los 8 años de edad (aunque en algunas regiones puede prolongarse más allá de los 30 años).

Dado que el consumo energético del cerebro se encuentra estrechamente relacionado con la cantidad de estructuras neurales que debe mantener, probablemente este ciclo de incremento y declinación del metabolismo cerebral se deba al aumento y disminución concomitante de las conexiones sinápticas. Años después, cuando se dispuso de una tecnología más avanzada y no invasiva, como la resonancia nuclear magnética estructural (RM) y funcional (RMf), se logró confirmar este hecho regresivo en las variables volumen y grosor de la sustancia gris cortical. Al respecto, Giedd et al. (1999) evaluaron aquellos cambios que tenían lugar en la corteza cerebral de niños y adolescentes sanos, confirmando una significativa disminución de sustancia gris entre los 5 y los 20 años de edad, resultado que es congruente con los estudios estructurales y metabólicos descritos precedentemente. Estudios posteriores del grupo de Sowell (2004) en 45 niños, con edades que fluctuaban entre los 5 y los 11 años, permitieron constatar que esta pérdida de sustancia gris, cuantificada en milímetros, es de aproximadamente 0,15-0,30 mm/año. Un segundo aporte interesante de esta investigación fue que la pérdida de sustancia gris no es global, sino que puede incluso aumentar en aquellas regiones frontales y perisilvianas asociadas a funciones de maduración tardía como el lenguaje, en las que de hecho se detectó un incremento del grosor cortical de aproximadamente 0,10-0,15 mm/año. Dado que estos datos fueron evaluados en un intervalo de tiempo menor que el considerado en el estudio de Giedd (5-11 años frente a 5-20 años), es probable que el incremento del grosor cortical se relacione con la complejidad de la maduración de funciones lingüísticas superiores, y que pueda o disminuir o mantenerse posteriormente (futuros estudios lo podrán aclarar).

¿Por qué esta reducción en el volumen y el grosor de la sustancia gris cortical no se ve reflejada en una disminución del volumen cerebral total? Al parecer, la respuesta descansa en el hecho siguiente: concomitantemente con la pérdida normal de sustancia gris, aumenta el volumen de la sustancia blanca (mielogénesis) (Fig. 8-31). Efectivamente, desde los trabajos pioneros de Yakovlev y Lecours (1967) hasta los modernos estudios tractográficos realizados por el grupo de Lebel (2008), se ha demostrado que la mielogénesis es un proceso notablemente prolongado, que finaliza en algunos tractos cerebrales entre la tercera y la cuarta década de la vida (Fig. 8-32). Es posible que la proliferación y la maduración glial también contribuyan a mantener la anatomía macroscópica del cerebro a pesar de la marcada reducción de sustancia gris cortical. La figura 8-33 muestra una visión de conjunto de los tres principales cambios que tienen lugar durante el desarrollo de la corteza prefrontal.

El descubrimiento de este proceso de progresión/regresión en la sustancia gris cortical durante la niñez tardía y adolescencia –que en realidad refleja cambios microscópicos como aumento/disminución de conexiones sinápticas, dendritas y terminales axónicos– ha sido de gran utilidad para comprender mejor ciertos trastornos conductuales que pueden ocurrir durante las etapas tempranas, en especial asociados a cierta «asincronía» ontogenética. Por ejemplo, en una línea de investigación que se inicia el año 1992 en jóvenes esquizofrénicos, Rapaport observó una disminución anormal de sustancia gris en las cortezas temporal y prefrontal, que se hacía cada vez mayor conforme evolucionaba la enfermedad. Esta pérdida de sustancia gris se produjo a una tasa de 3-4 % por año. Se debe destacar que la disminución de sustancia gris en la corteza temporal (incluida el área auditiva primaria) fue inicialmente mínima, pero se aceleró en el momento en que se hicieron presentes las alucinaciones auditivas, psicosis, delirios y trastornos del pensamiento. Aunque no es posible saber si estos cambios microestructurales son causa o consecuencia de otros procesos patológicos, indican que la eliminación de conexiones debe ocurrir en una proporción y velocidad adecuadas, para garantizar un buen funcionamiento cerebral. De manera similar, se ha constatado una reducción de tejido cortical frontal en personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), muy parecida en cantidad a la descrita en la esquizofrenia; este compromiso frontal es particularmente interesante dado que el síntoma central del TDAH corresponde a una acusada dificultad para controlar los impulsos, función prefrontal por excelencia. Un panorama opuesto se observa en un trastorno del neurodesarrollo conocido como *síndrome de Williams*. Éste es un trastorno de origen genético –supresión de unos 20 genes

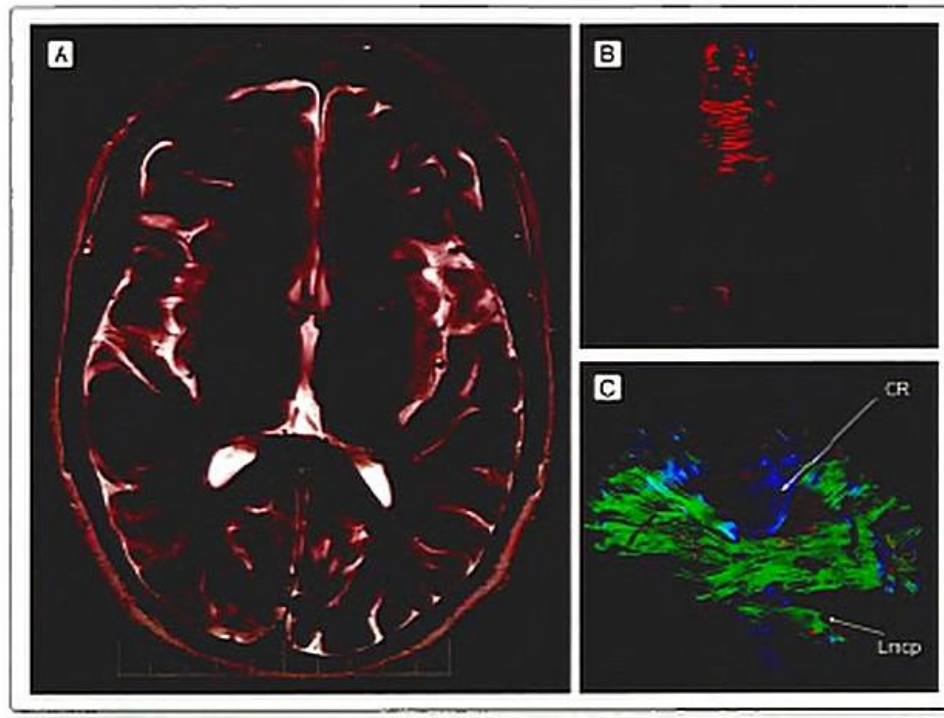


Figura 8-32. **A)** Resonancia magnética en un plano axial, como referencia de las imágenes tractográficas mostradas en **B** y **C**. CR: corona radiada; Lmcp: fibras corticopontinas.

presentes en el cromosoma 7–caracterizado por un moderado retraso mental asociado a una notable capacidad social y musical. Los estudios de imágenes cerebrales han mostrado que los niños con este síndrome, no obstante poseer una corteza cerebral globalmente más o menos delgada, presentan en algunas regiones corticales un incremento del grosor cortical superior al normal (5-10 % por encima del promedio), especialmente en zonas perisilvianas relacionadas con el lenguaje. Probablemente esta «hipertrofia» cortical local explique la impresionante habilidad para el discurso descrita en algunos de estos niños. Finalmente, en el espectro *autista* se ha observado que el cerebro experimenta, como en el niño normal, un aumento y luego una pérdida de sustancia gris cortical, pero con una importante diferencia: ocurre en un periodo de tiempo mucho menor, deteniéndose abruptamente. Es probable que este trastorno generalizado del desarrollo interfiera con el *timing* de producción y luego «poda» de las conexiones interneuronales.

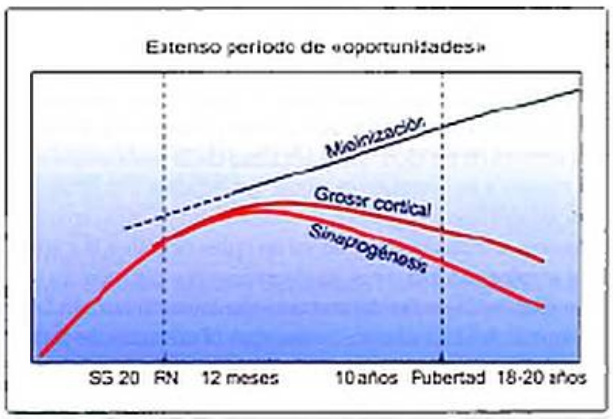


Figura 8-33. Curvas de desarrollo cortical en el cerebro humano. Entre el nacimiento y la pubertad se observa un prolongado periodo sensible o de mayor vulnerabilidad frente a las influencias del medio, especialmente aquellas de naturaleza socioemocional. RN: recién nacido; SG: semanas de gestación.

> La sinaptogénesis es un proceso fundamental para el adecuado funcionamiento de las diversas redes neurales pues, como se sabe, allí tiene lugar la neurotransmisión. Esta relevancia resulta evidente si se recuerda que la gran mayoría de los psicofármacos, drogas de abuso [lícitas e ilícitas], entre otras sustancias, ejercen sus efectos por modificaciones de la función sináptica; modifican el «*self* sináptico», en palabras de Joseph LeDoux (2001). Resulta evidente la importancia de que el desarrollo de estas importantes estructuras sea el adecuado. Nuevamente, aquí intervienen tanto los genes como la experiencia en un progresivo y prolongado refinamiento de las conexiones interneuronales que, en definitiva, permitirán adaptar la conducta a la compleja realidad física, cognitiva y socioemocional en la cual está inmerso el individuo. La dimensión temporal de su desarrollo depende, además, de la zona cortical involucrada. Por ejemplo, en regiones sensoriales o motoras primarias se alcanza una madurez mucho más rápida (infancia temprana) que en regiones de procesamiento cognitivo-social complejo, por ejemplo, la corteza prefrontal (adolescencia).

Desarrollo prefrontal y funciones cognitivas

Como se ha señalado, la ontogenia de la corteza cerebral no sólo es un proceso muy dinámico sino que también es

mucho más prolongado de lo que habitualmente se cree, y estas características son congruentes con el desarrollo cognitivo-conductual postulado por Jean Piaget, que se inicia con la etapa sensoriomotora entre los 0-2 años, hasta finalizar en la etapa de operaciones formales durante la adolescencia. Este largo proceso ontogenético-conductual coincide en gran medida con el proceso de establecimiento de conexiones sinápticas en la corteza prefrontal y, como es esperable, con una de sus principales consecuencias, las denominadas *funciones ejecutivas*. Tal como se explica en el capítulo 27, las funciones ejecutivas se caracterizan por tres aspectos centrales del comportamiento: inhibición de interferencias, memoria de trabajo y flexibilidad cognitivo/conductual. Estas tres dimensiones de las funciones ejecutivas permiten que el individuo despliegue una serie de habilidades cognitivas que le permitan, en definitiva, resolver diversos problemas o contingencias. En cuanto al desarrollo de la primera función, inhibición de interferencias, es posible observar cierto grado de desarrollo durante los primeros años de vida del niño, aunque su capacidad se hace más eficiente desde los 7-8 años de edad, alcanzando cierto grado de suficiencia al inicio de la pubertad y perfeccionándose aún más durante la adolescencia. Este progreso corre paralelo a una mayor focalización de la actividad cerebral registrada por medio de registros electrofisiológicos. Por ejemplo, en las pruebas ajustadas para niños menores, como la denominada *Error A-no-B*, la suficiencia conductual se relaciona con una progresiva mayor focalización de la actividad registrada con técnicas de electroencefalografía (EEG), especialmente en la corteza frontal. Asimismo, en tareas que requieren un mayor control inhibitorio, como es el caso de la prueba *Go-No go*, se aprecia una mayor capacidad de control inhibitorio entre los 7 y los 17 años, la cual, según lo ha postulado el grupo de Casey (2000), obedecería en parte a los eventos regresivos que tienen lugar en la corteza prefrontal durante los primeros años de vida, principalmente la eliminación de conexiones redundantes. Una progresión funcional similar ha sido descrita empleando técnicas de neuroimagen funcional, que mostraron que el volumen de actividad cortical se reduce progresivamente conforme se va ganando eficiencia en las diversas tareas bajo estudio. En este sentido, Durston y su grupo (2006) proponen que la mayor actividad cerebral asociada a una menor capacidad conductual descrita en los niños (en comparación con los adolescentes) se debería a una menor eficiencia de las redes neurales prefrontales para inhibir las potenciales interferencias. De modo concordante con estos antecedentes, se ha mostrado una estrecha correlación entre la suficiencia conductual en tareas del tipo *go-no go* (que según se indicó, tiene lugar entre la infancia y la adolescencia) con la maduración neuronal y conexiones existentes entre la corteza prefrontal y los núcleos de la base. Esta asociación es interesante, ya que el circuito corticoestriado (especialmente corteza prefrontal-núcleo caudado) participa en el control de tareas propositivas e inhibición de interferencias. Aunque la capacidad para realizar las tareas señaladas mejora entre los 3 y los 17 años de edad, el mayor avance conductual se observa entre los 3 y los 8 años de edad, para continuar luego un lento progreso hacia la adolescencia.

> El error A-no-B es una tarea homóloga a las tareas de respuesta retardada estudiada en monos por Patricia Goldman-Rakic, adaptada para evaluar el desarrollo de la memoria de trabajo en niños menores (en este caso asociada a la «permanencia del objeto»). Por ejemplo, frente a la vista del niño se tienen dos espacios identificados como A y B; luego, se toma un objeto (juguete) y se oculta en el espacio A delante del niño, y el niño buscará el objeto en ese lugar; una vez que se repite esta acción se oculta (siempre a la vista del niño) el juguete en el espacio B. Si su capacidad de retener la información visuoespacial está madura, buscará en el espacio B; si no, perseverará en el espacio A. Según Piaget, esta tarea se realiza con éxito hacia el final del período sensoriomotor (18-24 meses de edad).

> La tarea *go-no go* es una prueba conductual que permite estudiar la capacidad del individuo para inhibir o controlar sus respuestas cuando las condiciones externas cambian. Como el error A-no-B, su mayor o menor suficiencia depende en importante medida del control inhibitorio prefrontal. Un ejemplo común de esta tarea es el siguiente: se le solicita al individuo que presione un pedal sólo si se aparece una pequeña luz roja en el panel de control *(go)*, pero no si la luz que se enciende es verde *(no go)*. Como el orden en que aparece una u otra luz es azaroso, se requiere un constante control inhibitorio para superar la prueba sin una cantidad significativa de errores.

En cuanto a la memoria de trabajo, es decir, la capacidad que posee el individuo para mantener información disponible en su mente *(on line)* por cortos períodos de tiempo, es fundamental tanto para establecer un ordenamiento temporal de la conducta como para que ésta de adapte a las variaciones impuestas por el medio. Como la función anterior, gran parte de su eficiencia se debe a maduración de los circuitos prefrontales y las estructuras neurales asociadas. Aunque su grado de suficiencia varía a medida que el niño se desarrolla, se ha mostrado que en la edad preescolar (6 años, aproximadamente) ya existe una importante capacidad para utilizar esta capacidad con cierta eficacia, aunque el intervalo de edades para su adquisición es desde los 4 a los 14 años, aproximadamente. (Por cierto, el intervalo de edades varía entre los diversos autores en función de la dificultad de la tarea empleada). En cuanto a su correlato cerebral, los estudios con imágenes funcionales han mostrado que el desarrollo de esta capacidad se asocia a la maduración de varias redes neurales. Por ejemplo, empleando imágenes tractográficas por difusión de tensión (Fig. 8-31), se ha demostrado que la mielinización frontoparietal derecha se correlaciona con la memoria de trabajo visuoespacial, en tanto que las habilidades lingüísticas se asocian a la mielogénesis de la zona frontotemporal izquierda. Estos antecedentes muestran una estrecha relación entre la ontogenia de algunos circuitos cerebrales y el perfeccionamiento concomitante de las funciones cognitivas.

Por último, la flexibilidad cognitiva *(shifting)*, es decir, la capacidad para modificar las estrategias de análisis, pensa-

miento o acción en respuesta a cambios contingentes del medio, es un proceso estrechamente relacionado con los dos señalados previamente y, de igual modo, se va haciendo cada vez más eficiente conforme se desarrollan las estructuras neurales subyacentes, especialmente la «torre de control» de las funciones ejecutivas (corteza prefrontal). Como se observó con la inhibición de interferencias y la memoria de trabajo, la capacidad de modificar las estrategias cognitivas inicia su desarrollo aproximadamente a los 4 años, alcanzando un nivel de suficiencia maduro alrededor de los 15 años de edad (precisamente cuando finaliza la etapa de operaciones formales de Piaget). Se ha descrito que entre las redes neurales involucradas en esta dimensión de la conducta se encuentran las cortezas prefrontal dorsolateral, cingulada anterior y parietal, pero a medida que esta función va progresando, se produce concomitantemente una reducción de la actividad cerebral (especialmente a nivel prefrontal dorsolateral), probablemente en relación con una menor demanda de actividad cerebral asociada a la mayor eficiencia alcanzada en el procesamiento de las funciones cognitivas.

El proceso de desarrollo de las conexiones sinápticas (sinaptogénesis) que tiene lugar en la corteza prefrontal es congruente con el enorme dinamismo que presentan tres funciones cognitivas principales para el surgimiento ontogenético de una adecuada conducta adaptativa: la inhibición de interferencias, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitivo-motora *(shifting)*.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Andres M, Andre VM, Nguyen S et al. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements. Cereb Cortex 2005;15:194-210.

Bittman K, Owens DF, Kriegstein AR, LoTurco JJ. Cell coupling and uncoupling in the ventricular zone of developing neocortex. J Neurosci 1997;17:7037-44.

Bush EC, Allman JM. Three-dimensional structure and evolution of primate primary visual cortex. Anat Rec 2004;281:1088-94.

Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. Biol Psychol 2000;54:241-57.

Chugani HT, Phelps ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. Science 1986;231:840-3.

DeSilva JM, Lesnik JJ. Brain size at birth throughout human evolution: a new method for estimating neonatal brain size in hominins. J Hum Evol 2008;55:1064-74.

Durston S, Mulder M, Casey BJ, Ziermans T, van Engeland H. Activation in ventral prefrontal cortex is sensitive to genetic vulnerability for attention-deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006; 60:1062-70.

Elston GN, Oga T, Okamoto T, Fujita I. Spinogenesis and pruning from early visual onset to adulthood: an intracellular injection study of layer III pyramidal cells in the ventral visual cortical pathway of the macaque monkey. Cereb Cortex 2010;20:1398-1408.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 1999;2:861-3.

Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. Prog Brain Res 1990;85: 325-35.

Lebel C, Walker L, Leemans A et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. Neuroimage 2008;40: 1044-55.

Leigh SR. Brain growth, life history, and cognition in primate and human evolution. Am J Primatol 2004;62:139-64.

Marín-Padilla M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. Trends Neurosci 1998;21:64-71.

Nadarajah B, Alifragis P, Wong ROL, Parnavelas JG. Neuronal migration in the developing cerebral cortex: observations based on real-time imaging. Cereb Cortex 2003;13:607-11.

Padberg J, Franca JG, Cooke DF et al. Parallel evolution of cortical areas involved in skilled hand use. J Neurosci 2007;27:10106-15.

Ponce de León MS, Golovanova L, Doronichev V et al. Neanderthal brain size at birth provides insights into the evolution of human life history. PNAS 2008;13764-8.

Rapaport MH, Delrahim KK. An abbreviated review of immune abnormalities in schizophrenia. CNS Spectr 2001;6:392-7.

Shen E-Y, Wu K-H, Lin M-F, Chen Ch-Y. Study of brain growth in children -a new approach to volume measurements using MRI-reconstructed 3D neuroimaging. Childs Nerv Syst 2010;26:1619-23.

Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. J Neurosci 2004;24:8223-31.

Toro R, Perron M, Pike B et al. Brain size and folding of the human cerebral cortex. Cereb Cortex 2008;18:2352-7.

Walker R, Burger O, Wagner J, Von Rueden CR. Evolution of brain size and juvenile periods in primates. J Hum Evol 2006;51:480-9.

Wang WZ, Hoerder-Suabedissen A, Oeschger FM et al. Subplate in the developing cortex of mouse and human. J Anat 2010;217:368-80.

Yakovlev PI, Lecours A-R. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, editor. Regional development of the brain in early life. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1967; pp. 3-70.

Yuste R, Peinado A, Katz LC. Neuronal domains in developing neocortex. Science 1992;257:665-9.

Revisiones

Agustí J, Bufill E, Mosquera M. El precio de la inteligencia. La evolución de la mente y sus consecuencias. Barcelona: Crítica, 2012.

Bermúdez de Castro JM. La evolución del talento. Cómo nuestros orígenes determinan nuestro presente. Barcelona: Debate, 2010.

Bielas S, Higginbotham H, Koizumi H et al. Cortical neuronal migration mutants suggest separate but intersecting pathways. Annu Rev Cell Dev Biol 2004;20:593-618.

Casanova MF, Tillquist CR. Encephalization, emergent properties, and psychiatry: a minicolumnar perspective. Neuroscientist 2008;14: 101-18.

Caviness VS, Nowakowski RS, Bhide PG. Neocortical neurogenesis: morphogenetic gradients and beyond. Trends Neurosci 2009;32: 443-50.

Crone EA, Ridderinkhof KR. The developing brain: From theory to neuroimaging and back. Dev Cogn Neurosci 2011;1:101-9.

De Beaune SA, Coolidge FL, Wynn T (eds.). Cognitive archaeology and human evolution. New York: Cambridge University Press, 2009.

Gazzaniga MS. Human. The Science Behind What Makes Us Unique. New York: HarperCollins Publishers, 2008.

Gressens P. Pathogenesis of migration disorders. Curr Opin Neurol 2006;19:135-40.

Hoffecker JF. Landscape of the Mind: Human Evolution and the Archaeology of Thought. New York: Columbia University Press, 2011.

Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. J Comp Neurol 1997;397:167-78.
Johnson-Frey SH. The neural bases of complex tool use in humans. Trends Cogn Sci 2004;8:71-8.
Kanold PO. Transient microcircuits formed by subplate neurons and their role in functional development of thalamocortical connections. Neuroreport 2004;15:2149-53.
Krubitzer L, John Kaas. The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated? Curr Opin Neurobiol 2005;15:444-53.
Marín O, Rubenstein JLR. Cell migration in the forebrain. Annu Rev Neurosci 2003;26:441-83.
Matsuzawa T. Comparative cognitive development. Dev Sci 2007;10: 97-103.
Medina L, Abellán A. Development and evolution of the pallium. Semin Cell Dev Biol 2009;20:698-711.
Molnár Z, Métin Ch, Stoykova A et al. Comparative aspects of cerebral cortical development. Eur J Neurosci 2006;23:921-934.
Munno DW, Syed NI. Synaptogenesis in the CNS: an odyssey from wiring together to firing together. J Physiol 2003;552:1-11.
Platt ML, Spelke ES. What can developmental and comparative cognitive neuroscience tell us about the adult human brain? Curr Opin Neurobiol 2009;19:1-5.
Raff RA. Evo-devo: the evolution of a new discipline. Nat Rev Genet 2000;1:74-9.
Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. Nat Rev Neurosci 2009;10:724-39.
Renfrew C, Frith C, Malafouris L. The sapient mind. Archaeology meets neuroscience. NewYork: Oxford University Press, 2009.
Ruoss K, Lövblad K, Schroth G et al. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics 2001;32:69-74.
Schmid RS, Anton ES. Role of integrins in the development of the cerebral cortex. Cereb Cortex 2003;13:219-24.
Smith AM. An essay on the evolution of cognition: constructing a theoretical conceptual framework. J Physiol (Paris) 2007;257-72.
Stout D, Chaminade T. The evolutionary neuroscience of tool making. Neuropsychologia 2007;45:1091-100.
Tattersall I. What happened in the origin of human consciousness? Anat Rec 2004;276:19-26.
Travis K, Ford K, Jacobs B. Regional dendritic variation in neonatal human cortex: a quantitative Golgi study. Dev Neurosci 2005;27: 277-87.
Whitford KL, Dijkhuizen P, Polleux F, Ghosh A. Molecular control of cortical dendritic development. Annu Rev Neurosci 2002;25:127-49.
Wynn T, Coolidge FL. A stone-age meeting of minds. Am Scientist 2007;96:44-51.
Yoshihara Y, De Roo M, Muller D. Dendritic spine formation and stabilization. Curr Opin Neurobiol 2009;19:146-53.

Libros

Aamodt A, Wang S. Entra en tu Cerebro. Barcelona: Ediciones B, 2008.
Corballis M. The lopsided Ape. Evolution of the generative mind. New York: Oxford University Press, 1991.
Elliot L. What's going on in there? How the brain and mind develop in the first five years of life. NewYork: Bantam Books, 1999.
Pascual R. Neurobiología del Self y sus extravíos. Valparaíso: Ediciones Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, 2009.

Sensación, percepción y control de la acción

SECCIÓN III

9. Procesamiento sensorial y percepción
10. Percepción visual
11. Percepción auditiva
12. Percepción somatosensorial
13. Percepción olfativa y gustativa
14. Control motor y cognición motora

Procesamiento sensorial y percepción

9

A. A. Caputi Cavalli y R. Budelli

Resumen conceptual

- ✓ Se reconoce desde la Antigüedad que ver es *«saber qué está dónde, mirando»*. Este aserto evoca cinco elementos esenciales del proceso perceptivo:
  - Percibir *es una acción cognitiva:* su producto es conocimiento, es decir, piezas de información que pueden ser utilizadas por el individuo en la organización presente de su conducta o *–a posteriori–* en despliegues conductuales aún no iniciados.
  - Percibir implica *separar o segmentar elementos de la escena o seguir el devenir de procesos:* percibir es crear perceptos, contrastándolos contra un contexto en el cual se desarrolla el proceso perceptivo. El agente sensorial es siempre parte de dicho contexto.
  - El proceso de segmentar un elemento en la escena (es decir, definir un objeto) o seguir un determinado acontecimiento (es decir, definir un suceso) implica la *utilización de los sistemas sensoriales para detectar componentes característicos de la escena y advertir sus cambios contrastándolos con cambios de contexto.* Percibir es, hasta este punto de la exposición, saber qué está dónde.
  - Percibir es también predecir en el marco de un contexto en el cual intervienen la historia sensorial y la historia de las acciones del individuo. Implica *guardar en memorias de trabajo el flujo sensorial, establecer predicciones que se han de cotejar con el flujo sensorial futuro y con los comandos motores.* Dichos cambios siguen reglas dinámicas predecibles para cada sistema sensorial. Por lo tanto, los perceptos (es decir, los objetos o sucesos que componen la producción perceptiva de un individuo) son entes transitorios de naturaleza fluida en permanente cambio o movimiento.
  - La creación de perceptos implica la noción de permanencia (en el caso de los objetos) o de estado (en el devenir de un suceso), o sea, *la aparente independencia del observador y/o del resto de la escena de los objetos o sucesos percibidos.* Esta suposición de independencia implica la definición de una realidad externa, «objetiva», separada del ente cognitivo que la representa y la transforma. Percibir requiere, por lo tanto, *la existencia de un sentido de agencia*, o sea, un conjunto de reglas que permita atribuir relaciones causales entre objetos y sucesos, incluyendo entre los posibles agentes causales al propio agente perceptivo.
- ✓ El primer nivel de organización de la relación entre individuo y ambiente es el bucle sensoriomotor. Las acciones sobre el entorno o sobre la relación espacial del individuo y dicho ambiente están necesariamente basadas en el flujo sensorial previo, organizadas a través del sistema de control motor, e instrumentadas a través de un plan corporal que es propio de la especie. Además de tener otras consecuencias, las acciones motoras permiten «desambiguar» y definir los perceptos: mirar, olfatear, tocar son actos perceptivos. Sin ellos, la percepción se distorsiona en forma muy importante. Por eso, hoy día se considera que percibir es un acto global, que pone en juego al cuerpo en forma integrada.
- ✓ Percibir es, además, una acción intrínseca del cerebro. Atender, ordenar, incluir en planes de acción a corto plazo, atribuir significado e integrar en desarrollos conductuales a largo plazo los elementos de la escena, previamente segmentados como objetos o sucesos, son acciones del cerebro cuya organización involucra a la actividad sensorioperceptiva. Por eso, análogamente al ciclo sensoriomotor que da sustento al desarrollo de las relaciones inmediatas entre el individuo y su medio, puede definirse otro ciclo vinculado a éste, al que podría denominarse práxico-gnósico.
- ✓ Este capítulo enfoca fundamentalmente las bases sensoriales de la percepción. Se describen las diferencias y similitudes observadas en los procesos de formación de imágenes, transducción, codificación y procesamiento temprano, así como la organización de las respuestas motoras reflejas y automáticas indisolublemente asociadas a la organización de los distintos sentidos. Un objeto es tanto más rico desde el punto de vista perceptivo cuando puede apreciarse desde varios puntos de vista a través del mayor número posible de canales sensoriales. Por lo tanto, este capítulo concluye con la consideración «a vuelo de pájaro» de algunos ejemplos ilustrativos de integración y de enlace entre el ciclo sensitivomotor y los fenómenos cognitivos de mayor complejidad tratados en otros capítulos de esta obra.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer los procesos involucrados en el bucle sensoriomotor y la terminología utilizada en fisiología sensorial.
- Comprender los problemas involucrados en la transformación de objetos en imágenes físicas; de éstas, en imágenes neurales, y de estas últimas, en perceptos.
- Concebir la generalidad de algunos de los mecanismos neurocomputacionales implicados en dichos procesos, en particular: la formación de imágenes, la transducción y la codificación, la diferenciación espacial y temporal de las imágenes, y la segmentación e integración de rasgos.
- Reflexionar sobre los mecanismos de enlace de las imágenes sensoriales con los procesos cognitivos responsables de la formación de perceptos.

BUCLE SENSORIOMOTOR Y FORMACIÓN DE IMÁGENES

Los sistemas sensoriales constituyen la puerta de entrada de la información sobre el ambiente que rodea al individuo. Las señales estimulan receptores sensoriales cuya misión es transducirlas a un tipo de energía manejable por el sistema nervioso y representarlas de acuerdo a una ley o código. De acuerdo con la *teoría de Müller de los canales privados*, cada sistema sensorial presenta una energía específica a la cual es más sensible y a la cual puede responder con mayor capacidad de discriminación entre estímulos distintos. Como corolario, la cualidad de la sensación es específica de cada órgano sensorial. En general, para el mismo órgano sensorial, todos los estímulos efectivos evocan la misma sensación elemental. Un ejemplo práctico con el cual el lector puede experimentar es la visión. Para ello deberá cerrar los ojos, mirar hacia la izquierda, y luego presionar suavemente la comisura palpebral externa del ojo derecho. Verá a su izquierda un círculo de color causado por la respuesta retiniana al estímulo mecánico de su dedo sobre la retina.

Más adelante el lector comprenderá por qué, si el estímulo es en el lado derecho del ojo, lo percibe a la izquierda.

No obstante, existen algunas excepciones a esta regla general. En algunos mosaicos se distinguen distintos tipos de estímulos, por ejemplo, en la piel se distinguen claramente los estímulos mecánicos de los térmicos. Adicionalmente, algunas submodalidades podrían corresponder a patrones de la misma energía específica. La variable temperatura, actuando en distintos rangos, produce señales interpretadas de forma dicotómica (frío frente a calor) por un mismo receptor.

Las salidas de un sistema sensorial pueden ser: *a)* señales de control motor muchas veces inconscientes (Fig. 9-1, rosa) y *b)* sensaciones elementales (Fig. 9-1, azul) cuya integración da origen al fenómeno perceptivo (Fig. 9-1, verde).

La evolución natural de los procesos sensoriales está sujeta a las consecuencias de acciones de agentes externos (muchas veces imprevistas o imprevisibles) y a los resultados de acciones autogeneradas (Fig. 9-1). Uno de los papeles principales de un sistema sensorial es predecir los hechos futuros, comparar dichas predicciones con el flujo sensorial presente y ajustar los métodos de predicción de acuerdo con la *ejecución* previa.

La entrada o aferencia sensorial es entonces dependiente de las acciones del agente sensorial (quien toca, mira, huele y trabaja sobre su entorno). Tiene entonces dos componentes: uno que informa al individuo sobre el mundo externo *(exaferencia)* y otro que resulta los efectos predecibles de las mismas de las acciones propias *(reaferencia)*. El principio de reaferencia, enunciado por von Holst y Mittlestaedt, establece que para extraer la exaferencia de la aferencia debe cancelarse la reaferencia. Sin embargo, la validez del principio de reaferencia no excluye la posibilidad de utilizar señales autogeneradas en algoritmos neurales que permitan identificar acciones propias.

Muchas de las acciones propias tienen como meta una transformación del entorno. Estas acciones son en general efectuadas por el sistema musculoesquelético. Son coordinadas por el sistema nervioso sobre la base de predicciones conscientes e inconscientes de las consecuencias de la ejecución de un comportamiento. Otras acciones son automáticas o reflejas, serviles a la coordinación motora, a la extracción de información sobre dicho entorno *(sistemas motores sensorialmente dedicados)* o a comunicar información a otros individuos. Para todas ellas se requiere información sensorial.

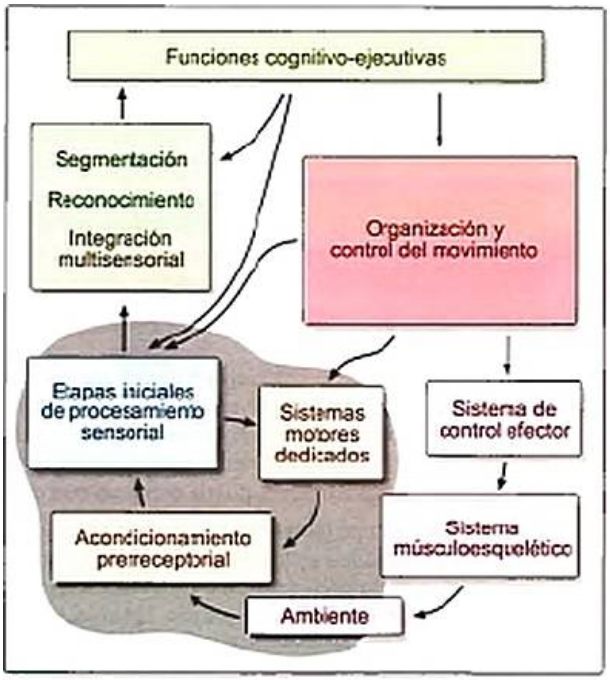


Figura 9-1. Los sistemas sensoriales y sus componentes (periféricos, procesamiento temprano y procesamiento superior) en el marco de los bucles sensoriomotor y práxico-gnósico.

La información sensorial sirve para decidir, planear, organizar y ejecutar conductas eficaces y eficientes en pos de la meta deseada. Las acciones reaferentes de sistemas motores sensorialmente dedicados son ejercidas sobre: *a)* mecanismos prerreceptoriales para seleccionar intervalos de amplitud o modalidad; *b)* la orientación de la superficie sensorial, modificando de esta forma el «punto de vista» de la realidad, o *c)* los receptores sensoriales mismos, proveyendo la energía portadora de las señales que éstos reciben (en este último caso, se dice que es un *sistema sensorial activo*).

Finalmente, existen acciones «internas», ejercidas por el cerebro sobre el cerebro. Estas acciones son disparadas por los comandos motores o por respuestas sensoriales de centros superiores y tienen como consecuencia o corolario cambios en los mecanismos de procesamiento sensorial. Estas formas de expectativa central, cuando actúan sobre los sistemas sensoriales son denominadas *descargas corolario*. Dichas descargas corolario facilitan la selección de rasgos elementales o permiten la ilación del flujo sensorial.

¡ Los sistemas sensoriales extraen información del ambiente de dos formas: a) recibiendo señales generadas por fuentes externas de energía (señales exaferentes) o recibiendo señales que resultan de la modulación por el ambiente de una energía portadora autogenerada (señales reaferentes). Dado que casi todas las señales sensoriales son moduladas por las acciones del individuo pueden definirse bucles sensorio-motores. Adicionalmente, a nivel cognitivo existe otro bucle análogo, práxico-gnósico (Fig. 9-1).

Concepto de imagen física

Histórica e intuitivamente la idea de imagen se basa en la visión. El *teatro de sombras*, como cualquier modelo manipulable por el ser humano, permite explorar y caracterizar el papel de los distintos elementos involucrados en el proceso de formación de imágenes.

Los seres humanos empezaron tempranamente a reconocer y manipular las sombras como forma de generar imágenes (el teatro de las formas era ya conocido en la isla de Java aproximadamente unos 5.000 años a.C.). Esta dramaturgia consiste en interponer las manos entre una fuente de luz y una pared, de manera que las sombras de las manos proyectadas sobre la pantalla evocan en el espectador la representación de una historia.

› En su *Alegoría de la caverna*, Platón utiliza la idea del teatro de sombras para mostrar entre, otras cosas, que el significado de las imágenes depende de las herramientas sensoriales del observador y de la estadística de escenas previas que el observador ha recibido. Este ejemplo ilustra cómo la imagen física es un patrón de energía que se asocia a la presencia o probabilidad de un elemento en la escena. Siempre la imagen física es imagen de algo presente en el ambiente.

Este ejemplo ilustra cómo la imagen física es un patrón de energía que se asocia a la presencia o probabilidad de un elemento en la escena. Siempre la imagen física es imagen de algo.

Cuando el elemento que proyecta una imagen ha sido previamente conocido y catalogado como objeto, la correspondencia entre perfil de la imagen y percepto permite al agente perceptivo (al que se llamará de aquí en adelante *sujeto*) inferir con cierta probabilidad la presencia de dicho objeto. Por ejemplo, la sombra de las manos cruzadas por los pulgares y con los dedos moviéndose en fase evoca inmediatamente en el ser humano la presencia de un ave volando. Como muestra el ejemplo, la correspondencia entre imagen y objeto no es una función (y mucho menos biunívoca), sino una asociación estadística. El grado de dicha asociación mide el contenido de información sobre el objeto que la imagen le aporta al sujeto.

Esta ausencia de correspondencia ha llevado a distinguir dos tipos de estímulos: *a)* la presencia de un elemento en la escena que actúa como una fuente energética virtual y, por lo tanto, genera una imagen perceptiva y *b)* el patrón de energía que estimula la superficie receptorial, al que se *denominará imagen física* del objeto.

Elementos involucrados en una imagen

En el teatro de sombras, el flujo de imágenes sobre la pantalla es determinado por los cambios en: *a)* la posición relativa entre la fuente de luz y la pantalla, *b)* la posición relativa de las manos con respecto a ambos y *c)* la forma, la orientación y el tamaño de la superficie que corta el flujo lumínico. He aquí los tres elementos principales del proceso de formación de imágenes: energía portadora (luz), elemento separable en presencia de la energía portadora (manos) y región del espacio donde se define la imagen (pantalla).

Más adelante se tratará en forma especial un cuarto elemento, los receptores sensoriales, cuyas propiedades y disposición permiten al agente perceptivo extraer algunos rasgos relevantes de la imagen física y construir, a partir de ella, una imagen sensorial.

La imagen más simple es generada por una fuente energética puntual enfrente de una superficie plana. En el caso de la luz, esta imagen consiste en un área de claridad con un máximo central que decae progresivamente con la distancia, determinando contornos isolumínicos circulares centrados en el punto de máxima luminosidad. La presencia de un objeto opaco entre la fuente de luz y el plano de imagen bloquea el flujo luminoso, generando un cambio en el patrón espacial de luz: la sombra es la imagen fótica más simple de un objeto opaco.

La diferencia entre el patrón lumínico en ausencia y en presencia del objeto puede ser concebida como una acción del objeto sobre el campo luminoso. El campo de sombra es entonces un campo de débito de energía. Concomitantemente se establece un campo de iluminación extra en la zona donde la luz es reflejada por el objeto. Este campo de sombra hacia un lado y de reflexión hacia el otro, ha sido llamado *campo de perturbación por el objeto*, y su valor a nivel de la superficie es la imagen del elemento perturbador. El concepto de campo de perturbación por el objeto surge de las investigaciones sobre electrorrecepción activa iniciadas por Lissmann y Machin hace sólo 50 años. Como en otros casos, encontrar el ejemplo

adecuado de la naturaleza para explorar un principio general ha permitido avanzar rápidamente en la descripción de los mecanismos de formación de imágenes.

> Un ejemplo cotidiano ilustra sobre este punto: la Luna iluminada por el Sol genera un campo de claridad hacia el lado solar y un campo de sombra hacia el lado opuesto. Estos campos se evidencian claramente en noches de luna llena y durante los eclipses solares, respectivamente. La imagen de la Luna en estos casos consiste en áreas de mayor o menor iluminación que la que hubiese habido en ausencia de la Luna. La Luna, objeto pasivo en un campo energético, puede entonces concebirse como un elemento activo, emisor o sustractor de luz.

Puede definirse entonces una nueva variable que representa la capacidad virtual de emitir o sustraer energía por parte de un objeto cuando se encuentra en un campo determinado. Esta acción depende del campo y de las propiedades del objeto y se ha denominado *estampa* o *impronta* del elemento en el campo energético.

En el caso de objetos opacos, el bloqueo es total y la reflexión depende de las características de su superficie. El ángulo de incidencia con respecto al plano tangente en el punto es igual que el ángulo de reflexión. Cuando la superficie es rugosa, como la Luna, rayos que inciden en puntos cercanos se reflejan en sentidos muy diferentes y el elemento proyecta una imagen difusa sobre la superficie. Cuando la superficie es muy lisa (p. ej., un espejo), la reflexión de los rayos es predecible por la curvatura global de dicha superficie. De esta forma, superficies cóncavas pueden formar imágenes «reales» sobre la superficie. En una imagen óptica real, los rayos que convergen sobre un punto dado de la pantalla se originan en un punto correspondiente de un plano ubicado en otro punto del espacio. Estos rayos, al reflejarse en una pantalla, reproducen un patrón lumínico similar al patrón generado por el mismo conjunto de elementos sobre la retina.

La presencia de un elemento transparente o translúcido también altera la propagación de la luz, siendo determinantes sus características geométricas y su constitución molecular. Es sabido que la luz se propaga más rápidamente en vacío que en aire y en éste que en agua o en vidrio. Dicho cambio de velocidad provoca que un rayo colimado de luz (p. ej., el emitido por un puntero láser) se desvíe al pasar del aire al agua o al atravesar un objeto de vidrio. Ésta es la denominada ley de Snell: el cociente de los senos de los ángulos de incidencia y refracción para cualquier rayo de luz que incide sobre la superficie separatriz de dos medios es constante.

Como consecuencia, la luz proveniente de una fuente lejana que atraviesa una superficie separatriz curva y no paralela al frente de onda se desvía en distintas direcciones que dependen de la curvatura local. Dicha desviación ocurre en sentido opuesto cuando la luz sale de un medio en el cual su velocidad es menor y entra en uno en el cual su velocidad es mayor.

Esta propiedad de los objetos transparentes ha permitido a la naturaleza y al hombre generar imágenes ópticas «reales» utilizando la refracción.

El aparato óptico del ojo (el cristalino, la córnea y los humores vítreo y acuoso) y las lentes convergentes (p. ej., una lupa) son capaces de formar imágenes «reales» sobre una superficie.

En el capítulo 10 se explica en detalle la formación de imágenes visuales sobre la retina.

Cuanto mayor es la distancia desde el elemento al sistema óptico, menores son el tamaño de la imagen real y la distancia de ésta al sistema óptico. Esto implica la existencia de infinitos planos de imagen real. A la imagen real de un objeto translúcido sobre la retina se le asocia una cierta cantidad de iluminación difusa (ruido) correspondiente a la estampas de los objetos inmediatamente por delante y por detrás del patrón de luz generado por el objeto de interés (imagen del objeto).

> La calidad local de una imagen se puede evaluar de distintas maneras; una de ellas es el cociente contraste/ruido.

Un razonamiento similar puede hacerse para otras formas energéticas: sonido, electricidad, magnetismo, potencial químico, etcétera.

> En la formación de la imagen importan las fuentes de energía, las características geométricas y la constitución de los elementos «pasivos» de la escena y del sujeto; también, la superficie de formación de imagen y su sensibilidad a dicha forma energética. Las distancias entre estos componentes y su orientación espacial relativa, así como las diferencias de propagación de la forma energética de la energía portadora en los distintos medios, determinan las reglas de formación de imágenes.

Papel de la energía portadora

De las cuatro formas energéticas conocidas, sólo dos son importantes a la hora de concebir un sistema sensorial: los campos gravitatorios y los campos electromagnéticos. La gravedad actúa en forma indirecta sobre masas cuya aceleración modifica el estado de reposo o movimiento de estructuras prerreceptoras y receptoras, dando origen a transducción de tipo mecánico. Esta transducción ocurre por efectos electrostáticos sobre algunas moléculas de la membrana celular de las células transductoras. Estos efectos de contacto son también responsables de la transducción mecánica que se observa en la audición, el tacto y en otras formas de mecanorrecepción. En el caso del tacto, los efectos son causados por el contacto cercano entre la fuente energética y el órgano receptor. En el caso del sonido y las vibraciones del suelo, sus efectos pueden ser transmitidos a distancia.

Los campos electromagnéticos de alta frecuencia, como la luz y las radiaciones infrarrojas, ejercen sus efectos a distancia. La luz penetra fácilmente medios translucidos como el aire o el agua y actúa directamente sobre moléculas específicas de las células receptoras, provocando una reacción de oxidorreducción que desencadena a través de una cascada de reacciones químicas la transformación de las señales ópticas en variaciones del potencial de membrana.

La propagación de las radiaciones infrarrojas, además, causa un aumento de la agitación térmica del medio. En el caso del hombre, dos modalidades de propagación permiten detectar la fuente calórica: un mecanismo de interacción molécula-molécula similar al sonido (conducción) y otro más complejo (convección) por el cual masas de fluido con distinta temperatura se mueven una con respecto a la otra.

Finalmente, la energía química de algunas moléculas permite reacciones específicas en los quimiorreceptores. Obviamente, estos estímulos se propagan lentamente en los fluidos y están sujetos a corrientes de éstos, en particular, las corrientes térmicas de convección y las generadas por los movimientos del propio agente.

El *alcance sensorial* depende de la capacidad de penetración de la energía portadora en el medio que rodea. Esto determina que el individuo acarree consigo burbujas sensoriales de distinta dimensión espacial: ve estrellas a años luz, oye a kilómetros, huele a metros, siente el calor a centímetros, toca a nanómetros de distancia.

Otra característica importante de una imagen es su *persistencia*. La gravedad y la luz actúan en forma virtualmente instantánea, en comparación con las velocidades desarrolladas por los seres vivos. Otras formas de energía como el sonido lo hacen a velocidades relativamente más rápidas que los movimientos humanos, pero éstos pueden fácilmente advertir su velocidad. Por último, en los sentidos químicos como el olfato la propagación de la portadora –es decir, la concentración de moléculas específicas– es sumamente lenta con respecto a los movimientos de los animales.

Como consecuencia, la relación temporal entre el estímulo y el fenómeno sensorial varía con la distancia para cada sentido y es característica del objeto percibido. El relámpago anticipa al trueno y éste, al olor «a tierra mojada» causado por la formación de O_3. En este caso, el retardo entre distintos fenómenos sensoriales causados por un mismo hecho u objeto (rayo) informa sobre la distancia a la cual ocurre dicho hecho.

> El alcance sensorial y la persistencia de las señales en el tiempo está determinado por las características de la energía portadora:
>
> - La persistencia es prácticamente nula para la luz y la gravedad, generando imágenes sensoriales cuyos cambios son virtualmente isócronos con cambios en el entorno, proveyendo a la especie humana de la ilusión de la invariancia del tiempo y del espacio con la velocidad (no es así para largas distancias: vemos a la vez lo que ocurrió en la Luna hace un segundo, lo que ocurrió en el Sol hace 8 minutos y lo que ocurrió en Alfa del centauro hace aproximadamente 10 semanas).
> - La persistencia es brevísima para el sonido, permitiendo la generación de ecos a tiempos claramente notorios desde el punto de vista perceptivo y fenómenos como el efecto Doppler, que informa de la velocidad de otro coche cuando se lo cruza en el camino.
> - La persistencia es prolongada para el las sustancia químicas, permitiendo la utilización del olfato para detectar la fuente de origen de un olor. En el caso del sonido y el olor, la temperatura y las corrientes de fluido en el cual se propaga la portadora afectan su intensidad local y pueden causar «sombras» e incrementos sensoriales locales.

Mecanismos prerreceptores y su control eferente

Las señales que estimulan los mosaicos receptores responsables de una modalidad sensorial son acondicionadas por *mecanismos prerreceptores* instrumentados por los órganos de los sentidos (ojos, piel, sistema musculoesquelético, oído, aparato vestibular, etcétera).

El patrón de señales que recibe el conjunto de receptores, es decir la imagen en sentido amplio, está determinada por estos mecanismos prerreceptores. Éstos están asimismo bajo control del sistema nervioso. A continuación, se darán algunos ejemplos, destacando los aspectos generales y su relación con el control eferente de la información sensorial. Los detalles de estos sistemas se cubren en los capítulos específicos (caps. 10 a 14).

El ojo de cámara (como el humano) es tal vez uno de los ejemplos más demostrativos de acondicionamiento de señales. Consta de una superficie receptora, la retina –en la que se encuentran los elementos transductores–, una cámara opaca, una entrada de luz y un sistema de lentes que permiten proyectar una imagen «real» sobre la retina.

El primer modelo de cómo funciona el ojo fue desarrollado por Al-Hazen en el siglo X. Se trata de una cámara cerrada con un pequeño orificio. Los rayos de luz pasan por el mismo punto antes de proyectar sobre la superficie receptora. Como consecuencia, todos los puntos ubicados sobre una recta que pasa entre el centro óptico y un punto de la superficie receptora proyectan sobre éste. Dado que los rayos se cruzan, estímulos en la parte superior del ojo corresponden a puntos del espacio que están más abajo que los que proyectan en la parte inferior. Lo mismo puede decirse de la relación derecha-izquierda. Cada conjunto de puntos proyecta sobre un único punto. A mayor distancia lateral entre puntos del ambiente, mayor distancia en la imagen. Se dice entonces que se trata de una *imagen de aposición*.

De paso, cabe mencionar que existen otros tipos de imágenes denominadas *de superposición*. Es el caso de la piel: como órgano sensorial, cada punto de la superficie receptora recibe señales de estímulos aplicados en un entorno de dicho punto y cada punto de estimulación afecta un área a su alrededor.

En el ojo, como en la cámara fotográfica, el índice de refracción de los lentes y su curvatura permiten dos procesamientos adicionales: seleccionar el ancho de banda de las radiaciones que proyectan sobre la retina (las radiaciones ultravioletas disipan la mayor parte de su energía en el aparato óptico, protegiendo así en parte a los receptores) y generar una imagen «real» sobre la retina. La cantidad de luz también se regula por la contracción o descontracción refleja del músculo ciliar del iris, lo que tiene como consecuencia adicional cambios en la profundidad de campo.

En la cámara fotográfica, la presencia de un lente cuya distancia es ajustable por el observador permite seleccionar un

plano de foco, es decir, una zona del espacio en la cual la imagen se ve más nítida. En el caso del ojo, lo que ocurre es que el sistema nervioso es capaz de cambiar la curvatura de uno de los lentes y esto causa una imagen real del plano del espacio que el observador quiere analizar en detalle. He aquí la característica más importante de un sistema sensorial: elige las señales que quiere analizar (Recuadro 9-1).

> En realidad, procesar información no es otra cosa que elegir qué parte de la energía de la señal de entrada se disipa en cada nivel del sistema.

Mirar es elegir, y la elección del plano de foco no es la única elección posible. También se elige la orientación de la mirada. El ojo es una estructura casi esférica, con rozamiento mínimo, virtualmente suspendida en un sistema elástico constituido por seis músculos cuya acción permite un amplio espectro de rotación alrededor de distintos ejes y cuyo sistema de control y propiedades dinámicas lo dotan de gran precisión y velocidad.

La distribución heterogénea de receptores, agrupados en su gran mayoría en una zona central, la mácula o fóvea, hace que la orientación de la mirada de modo que el objeto de interés proyecte en esta zona se convierta un mecanismo de segmentación de los objetos de interés (v. cap. 10).

Otro sistema en el cual es de suma relevancia el control de los mecanismos prerreceptores para la extracción de exaferencia en señales reaferentes es el sistema musculoesquelético. El sistema nervioso debe controlar dos vectores independientes: fuerza y desplazamiento. Por lo tanto, para controlar la acción muscular se requieren al menos dos tipos de receptores. En realidad, hay tres grandes tipos: el huso neuromuscular que informa sobre el largo de la fibra muscular, los receptores de fuerza ubicados en serie con las fibras, y los receptores de posición articular cuya actividad se correlaciona con la distancia entre el origen y la inserción del músculo.

Tal como veremos en el capítulo 14, el huso neuromuscular consiste en un haz de fibras musculares (haz intrafusal) que contiene en su interior un aparato sensorial que se activa cuando se deforma. Dado que fuerza y deformación local son variables equivalentes, el huso es un receptor de fuerza local. El haz intrafusal está controlado por un conjunto de motoneuronas específicas (denominadas gamma por oposición a las alfa, que inervan las fibras comunes). Debido a la mínima contribución directa de los husos neuromusculares a la fuerza realizada por el músculo, el largo de éstos está determinado por el largo de las fibras comunes. Sin embargo, la fuerza que se ejerce sobre el receptor depende además del grado de contracción de las fibras intrafusales, las cuales están controladas por el sistema gamma. La respuesta del huso resulta entonces de la diferencia de dos variables: *a)* la longitud prevista por el sistema nervioso y determinada por el grado de actividad gamma y *b)* la longitud real determinada por la interrelación entre la contracción de las fibras comunes y la carga movida.

Usando cristales piezoeléctricos, Hoffer et al. demostraron que la imagen sensorial de un músculo consiste en un patrón de actividades de dos tipos de receptores: los husos neuromusculares de Ruffini (en paralelo con la fibra muscular) y los receptores tendinosos de Golgi (en serie con las fibras musculares) informan al sistema nervioso de la deformación del músculo de acuerdo con el balance entre carga y contracción; permiten así adaptar la actividad de las motoneuronas alfa para lograr movimientos más eficientes y eficaces.

El oído es un tercer ejemplo interesante por sus tres niveles de procesamiento prerreceptor, clásicamente clasificados como oído externo, oído medio y oído interno (v. cap. 11).

La oreja provoca una facilitación direccional de los sonidos que llegan al individuo. Un caso típico entre los vertebrados domésticos es el del conejo, cuyas orejas son controladas activamente por el sistema nervioso como si fuesen antenas direccionales. De hecho, los reflejos posturales (p. ej., el reflejo vestibular de enderezamiento) pueden fácilmente evidenciarse por los cambios de dirección del infundíbulo auricular.

Los pliegues de la oreja humana y las características geométricas del conducto auditivo externo optimizan el ancho de banda del sonido en el intervalo 2,5-4 kHz, en el cual el espectro de frecuencia de las vocales presenta picos que permiten su diferenciación.

Tal como se ha explicado en el capítulo 11, el conducto auditivo externo termina en el tímpano, una membrana que –a la manera de la lonja de un tambor– resuena y transmite las vibraciones a una cadena de huesecillos: martillo, yunque y estribo. Este último apoya sobre la membrana oval del ducto coclear. Como consecuencia de la acción de palanca, esta cadena de huesecillos transforma una señal de baja presión y considerable volumen en una señal de mínimo volumen y considerable presión a la entrada de la cóclea. El área del tímpano se reduce 17 veces hasta la base del estribo, con un consiguiente el aumento de presión sonora. No obstante, dado que a altas frecuencias la membrana timpánica no se mueve como unidad, este sistema rechaza las altas frecuencias por encima de 2 kHz por lo cual dicho aumento de presión es dependiente de la frecuencia.

Este sistema de palancas está sostenido en dos músculos: el del estribo o estapedio y el del martillo o tensor del tímpano. Los músculos se activan en forma refleja con el sonido y en forma voluntaria (el lector puede probarlo y oír fácilmente las señales causadas por su cambio de tensión, siendo éste otro ejemplo de la regla de Muller descrita antes). Ambos músculos tienen una acción de dirección opuesta sobre la cadena, pero aditiva sobre su respuesta elástica. El tensor del tímpano tira del mango del martillo hacia dentro y el estapedio tira hacia fuera. La contracción de los músculos aumenta la respuesta elástica, disminuyendo considerablemente la transmisión de las frecuencias bajas (inferiores a 1.000 Hz) a través de la cadena de huesecillos. El reflejo de atenuación puede disminuir la intensidad de transmisión de sonido hasta 30 o 40 dB, o sea, la diferencia entre un susurro y el sonido emitido por la voz. Cuando una persona habla contrae los músculos del oído, de manera que el estímulo de su propia palabra a través del aire se ve reducido. No obstante, es importante destacar que la palabra, así como otros estímulos sonoros endógenos, también se transmite como vibraciones a través de los tejidos, en particular, el hueso.

La cóclea es un canal de 35 mm de largo, tallado en el peñasco del hueso temporal en forma de dos vueltas y media de

hélice cónica. Su estructura interna consiste en realidad en tres ductos denominados rampas que se posicionan en paralelo. Separan dichos ductos dos membranas de distinta complejidad y elasticidad: la membrana basilar y la membrana de Reissner, las que convergen sobre una estría ósea a través de la cual llegan las aferentes nerviosas primarias dejando entre sí a la llamada rampa media, donde están las células transductoras. Las otras dos rampas (timpánica y vestibular) se comunican en el vértice o ápex y contactan con el oído medio a través de dos ventanas, la ventana oval (en la que apoya el estribo) y la ventana redonda. Mientras que la membrana basilar tiene la función de transmitir la onda mecánica entre ambas ventanas, la función de la membrana de Reissner es aislar desde el punto de vista bioquímico la rampa media de las otras dos. La actividad de un conjunto de células (estría vascular) dispuestas sobre la pared opuesta a la estría ósea genera una diferencia de concentración de potasio (y, por lo tanto, de potencial) entre la rampa media y las otras.

Cuando la frecuencia del movimiento del estribo es baja, el empuje en la membrana oval causa una tendencia del líquido a fluir hasta el ápex, deformando así la membrana en toda su extensión. Cuando la frecuencia es muy rápida, la deformación de la membrana basilar cerca de las ventanas oval y redonda permite que la señal de deformación mecánica se «cortocircuite» a través de la membrana basilar. Frecuencias intermedias hacen progresar la señal mecánica hasta regiones intermedias de la escala.

Por otra parte, el diámetro de las rampas y las propiedades mecánicas de la membrana basilar son diferentes a lo largo de la cóclea. Por lo tanto, para cada sitio de la cóclea existe una frecuencia óptima de resonancia de la membrana basilar. El descubrimiento de este complejo mecanismo de análisis del sonido fue consecuencia de una serie de trabajos pioneros que se invita al lector a estudiar (v. Material web Enlaces de interés. Mecánica del oído interno. Conferencia Nobel de von Bekesy). A diferencia de otros sistemas en los que la ubicación espacial de los receptores se corresponde con una ubicación espacial del estímulo, en la audición la ubicación espacial de las células receptoras corresponde a una cualidad del estímulo, su frecuencia. A esta característica, que se propaga a lo largo de la vía auditiva se la denomina tonotopia.

Dentro de la estría media, apoyadas sobre la membrana basilar, corren dos bandas celulares con alto grado de ordenamiento espacial. Estas bandas están compuestas por células transductoras caracterizadas por tres propiedades: *a*) la presencia de microvellosidades en su polo apical, *b*) la presencia de sinapsis con fibras que las conectan con el sistema nervioso en el polo basilar y *c*) la electromotilidad. Como se explica en detalle en el capítulo 11, a estas células se las denomina «ciliadas», aunque estrictamente la mayor parte de sus prolongaciones son vellosidades. Su nombre se debe a una traducción del término hair cells. Estas vellosidades no tienen la estructura de un cilio, aunque sí existe un cilio verdadero el kinocilio, cuya posición con respecto a las otras prolongaciones determina la polaridad funcional de la célula (v. Material web. Enlaces de interés. Respuesta motora de una célula transductora a un estímulo intracelular).

La banda interna (por su cercanía con el eje de la hélice) está compuesta por una sola columna de células (llamadas internas), y la banda externa consiste en tres columnas de células (llamadas externas). Una tercera membrana (llamada tectorial) contacta con las microvellosidades de ambos tipos celulares. La acción del estribo contra la membrana oval impone una onda de presión que causa deformación y movimientos relativos de las membranas tectoria y basilar, provocando de este modo el estímulo de las células transductoras.

Las células externas, por sus propiedades contráctiles, son capaces de moverse al ser excitadas. Una vez que la membrana basilar vibra, la célula resuena, amplificando localmente un conjunto de frecuencias del estímulo que tiene relaciones específicas con la frecuencia óptima local de la membrana basilar. Este mecanismo, llamado amplificador coclear, permite la selección de algunas frecuencias a nivel local y determina la magnitud de dicha resonancia. El movimiento relativo de las membranas basilar y tectoria así amplificado estimula las células internas, que son las verdaderas células transductoras del sistema auditivo. La oscilación que actúa sobre las células internas es modulada por fibras eferentes que inervan la base de las células externas. A pesar de que los detalles de este mecanismo son aún discutidos, no hay duda de que constituye otro ejemplo de modulación descendente de la información aferente.

> En definitiva, las señales que estimulan los receptores responsables de una modalidad sensorial son acondicionadas por mecanismos prerreceptores instrumentados por los órganos de los sentidos, quedando el patrón de señales que recibe el conjunto de receptores determinado por dichos mecanismos prerreceptores.

DE LA IMAGEN FÍSICA A LA PRIMERA IMAGEN NEURAL

De acuerdo con lo expresado anteriormente, existen dos tipos de estímulo sensorial: «elemento estímulo», que se caracteriza por la fuente equivalente causada por la presencia del objeto o la estampa del objeto (v. Adaptación temporal, más adelante), e «imagen estímulo», que se caracteriza por el patrón energético que causa la respuesta de los receptores. La vinculación entre ambos estímulos es característica de cada modalidad sensorial, y depende de los mecanismos que la evolución ha expresado en cada especie para generar distintas imágenes del mismo objeto a través de diversos canales energéticos.

Estos dos tipos de estímulo tienen relación con los llamados estímulo distal y proximal por la corriente Gestalt de principios del siglo XX. Sin embargo, mientras que el estímulo proximal es esencialmente la imagen capaz de provocar una respuesta del receptor, el estímulo distal es algo más que el «elemento estímulo». En efecto, como se verá al analizar la relación entre sensación y percepción, la presencia de un «elemento estímulo» puede, por asociación estadística, evocar la presencia de estímulos distales completamente distintos (Fig. 9-2).

La imagen física actúa como un patrón de energía específica sobre la superficie sensorial y allí es transformada por el

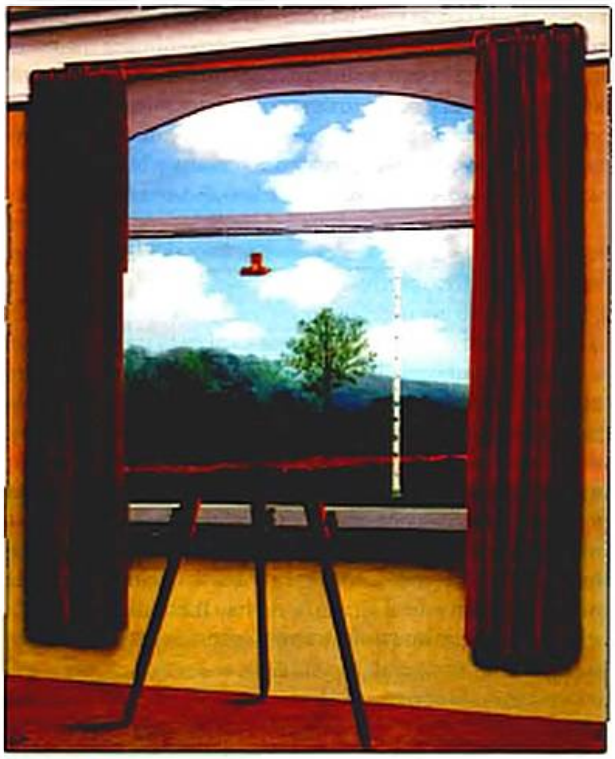


Figura 9-2. Reproducción de *La condition humaine* de René Magritte (1933). El lector puede claramente apreciar la relatividad del significado perceptual. El estímulo distal, el paisaje a través de la ventana, se corresponde perceptiva pero no físicamente con el elemento estímulo: el área superpuesta de tela. Girando una «vuelta más de tuerca», tampoco la escena global percibida se corresponde con la realidad física (la hoja del libro).

mosaico de receptores en un patrón de actividad neural que se denomina primera imagen neural.

El mosaico realiza para ello dos operaciones: un cambio de portadora (*transducción*) y una modulación de la portadora neural que recoge al menos parcialmente la modulación de la portadora física (*codificación*). La regla que relaciona la modulación de la portadora de la imagen física y la portadora neural se denomina código neural. Esta regla rara vez es una correspondencia biunívoca (dado que varias combinaciones de estímulos pueden provocar la misma respuesta neuronal).

Transducción y codificación

La imagen física de la escena generada y proyectada sobre un arreglo espacial de receptores, como se ha explicado, tiene la potencialidad de provocar cambios en el potencial de membrana de estos receptores. De esta forma, los cambios en el potencial de membrana de una célula receptora reflejan las señales locales (es decir, los cambios de uno o más parámetros en el receptor). Estos cambios en el potencial de membrana se denominan *potencial receptor*, y el proceso de transformación del estímulo correspondiente al curso temporal de la magnitud local de la imagen en un potencial receptor, *transducción*.

En varios tipos de receptores, la respuesta aparece cuando el estímulo supera un cierto umbral; éste es más sensible a cambios en el estímulo a bajas intensidades y menos sensible a altas intensidades. Esta propiedad de los receptores, a menudo asociada al reclutamiento de receptores de distinto umbral y a mecanismos de adaptación central, explica la observación de Weber de que el mínimo incremento de peso que puede ser percibido es aproximadamente un 10 % del peso original del objeto.

> La observación de Weber se cumple dentro de ciertos intervalos para otras modalidades sensoriales, dando origen a la llamada regla de Weber y Fechner. De acuerdo con esta regla, la intensidad de una sensación se incrementa linealmente con el aumento porcentual del estímulo. Advierta el lector que lo mismo ocurre con la percepción del valor del aumento de sueldo. Otra regla que también refleja esta tendencia a disminuir la sensibilidad de un sistema con el incremento del estímulo basal es la regla de Stevens, que establece que la magnitud de una sensación es proporcional a una potencia de la diferencia entre el estímulo que la provoca y el estímulo liminar.

Para una misma modalidad sensorial existen distintos tipos de receptores capaces de responder en forma determinada a una cierta porción del espectro de las señales transportadas por la energía específica. Esta subdivisión en tipos de receptores, de acuerdo con sus propiedades de transducción, ha llevado a definir el concepto de «mosaico» receptivo. Es habitual la coexistencia, en la misma superficie sensorial, de grupos de receptores que (así como las tachas de un taraceado reflejan en forma diferente la luz) responden en forma distinta a la misma imagen física. Así, la imagen física se transforma en varias imágenes o planos de estímulo. Dado que los intervalos de respuesta de cada tipo de receptor no son exclusivos ni tampoco en conjunto abarcan todo el espectro de la imagen física, el espacio de los planos de estímulo es en cierta forma redundante, pero considerado en su conjunto es insuficiente para provocar la transferencia de toda la información contenida en la imagen física. Ésta es la base periférica del primer proceso de abstracción (determinante de cualidades como color, textura y armonía) que ocurre en los sistemas sensoriales.

La transducción es casi siempre un proceso subcelular que, por la acción del estímulo local, causa un cambio en las condiciones de equilibrio de la membrana celular y, por lo tanto, se expresa como un cambio en el potencial de membrana. La codificación periférica involucra los mecanismos prerreceptores de formación de la imagen, los mecanismos de transducción y los mecanismos de codificación neural.

Davis distingue dos formas de codificación, de acuerdo con la complejidad de dicho proceso: la excitación directa de las terminales nerviosas y la excitación indirecta a través de una célula especializada.

En el caso de la excitación directa el *potencial receptor* ocurre en una terminal nerviosa especializada; tal es el caso del corpúsculo de Pacini, en el cual los cambios de presión ejercidos sobre un capuchón de células (que forman una estruc-

tura oval y elástica que contiene a la terminal nerviosa) alteran el potencial de membrana de esta terminal, determinando su despolarización. Estos cambios de potencial de membrana son por definición potenciales receptores. En el caso del corpúsculo de Pacini, son, además, las señales que al llegar a cierto umbral gatillan el disparo de potenciales de acción con una latencia específica *a posteriori* del fenómeno mecánico (v. cap. 12). Se los llama por esta razón *potenciales generadores*, los que responden con cambios en su potencial de membrana a estímulos químicos generando ulteriormente potenciales de acción.

Fenómenos similares ocurren en las neuronas de la mucosa olfativa. El proceso de transducción olfatoria tiene múltiples etapas, en las cuales participan no sólo las propiedades eléctricas intrínsecas de la membrana celular, sino –además– cadenas de señales bioquímicas cuya descripción está más allá del objetivo de este capítulo y que puede consultarse en el capítulo 13. La dilucidación de las claves genéticas de la olfacción ha sido uno de los avances recientes más notables de la neurobiología (v. Material web. Enlaces de interés. Genética de los receptores del olfato. Conferencias Nobel de Axel y Buck).

En el caso de la excitación indirecta –como en la visión, el vestíbulo, o el oído– existe una célula receptora específica en la que se produce el *potencial receptor*. La despolarización de esta célula provoca la liberación de neurotransmisores que, a su vez, despolarizan la terminal del aferente primario dando origen al *potencial generador*.

Cada modalidad y cada submodalidad sensorial tienen un conjunto de reglas o código que permite inferir la señal de entrada (imagen estímulo) a partir de la señal de salida (tren de potenciales de acción). La transformación de la señal de entrada en un tren de potenciales de acción es una forma de codificación. El mecanismo subyacente a esta transformación es propio de cada modalidad sensorial. Sin embargo, existen fenómenos comunes.

La ocurrencia un potencial de acción *a posteriori* de un estímulo depende de la propiedades de las estructuras prerreceptoras, de la sensibilidad de la membrana al estímulo local, de la sensibilidad del terminal axónico (al estímulo local o a la acción sináptica, según el tipo de receptor) y de la capacidad de integración temporal de la membrana celular desde la zona sensible al primer nódulo de Ranvier (v. cap. 2).

La corriente de membrana asociada al potencial generador (corriente generadora) fluye a lo largo de la fibra hasta los nodos más cercanos. Allí, con la circulación de corriente a través de la membrana, se reduce la carga y se provoca una caída de potencial opuesta al equilibrio de reposo. Más allá de cierto límite de voltaje (conocido clásicamente como *nivel de despolarización crítica*), se desencadena un proceso dinámico caracterizado por un curso estereotipado del flujo de corriente a través de la membrana celular, el potencial de acción. Las corrientes de acción asociadas fluyen a su vez por los nodos vecinos, reproduciendo el fenómeno nodo a nodo, lo cual provoca su conducción hasta el sistema nervioso central.

Así como el cambio del potencial de membrana en el cono axónico de una motoneurona es la vía final común por la cual el sistema motor ejecuta un patrón de actividad, el potencial generador es la vía final común a través de la cual los estímulos del mundo exterior se transforman en señales codificadas como series de impulsos neurales.

En ambos casos, señales que pueden describirse –a escala biológica– como transportadas por un continuo se transforman en señales transportadas por procesos –también a escala biológica– doblemente discretos: en el espacio, por la individualidad de los axones aferentes, y en el tiempo, por la individualidad de los potenciales de acción. Esta digitalización de las señales en el espacio y en el tiempo las hace más robustas a pequeñas variaciones locales o temporales del estímulo físico o a la interferencia de otras señales eléctricas.

La relación entre estímulos y respuestas se caracteriza por estar regulada por un conjunto de leyes o *código*. Decodificar es utilizar el código para «leer» las señales transmitidas y darles un significado. Dado que la variedad de señales de entrada es mayor que la de salida, no existe una correspondencia uno a uno. La ambigüedad resultante se resuelve a través de acciones sobre el objeto o permanece en forma de una propiedad emergente del objeto que el individuo abstrae. Un ejemplo del primer mecanismo lo proporcionan los aspectos geométricos de la visión: el movimiento de los ojos o la cabeza permite cambiar el punto de vista y, por lo tanto, «desambiguar». Un ejemplo del segundo mecanismo lo provee la visión del color: diferentes combinaciones de contenido espectral pueden resultar en una idéntica combinación de respuestas de los distintos tipos de conos (v. cap. 10). Estos ejemplos muestran que el código determina un límite superior de la cantidad de información que un determinado canal sensorial puede transmitir. Este límite sólo se alcanza cuando la incertidumbre (es decir, la variedad de estímulos posibles) es suficiente para explotar la capacidad de transmisión de señales del canal sensorial.

> Los cambios en el potencial de membrana de una célula receptora reflejan las señales locales y se denominan potencial receptor, mientras que el proceso de transformación del estímulo correspondiente al curso temporal de la magnitud local del estímulo en un potencial receptor se denomina transducción.

Adaptación temporal

> Los receptores sensoriales muestran a menudo en sus respuestas cambios dependientes del tiempo. Las respuestas a estímulos de larga duración se inician generalmente con un pico de actividad, seguido de una atenuación que tiende a un valor de estable. A este fenómeno se lo denomina adaptación sensorial.

El tiempo de adaptación es característico de cada receptor. Cuando adapta muy lentamente, el receptor se denomina *tónico*, porque refleja fielmente el nivel estático del estímulo. Cuando adapta muy rápidamente, cayendo a cero en pocos milisegundos, el receptor se denomina *fásico*, dado que refleja mejor los cambios en el estímulo. La mayor parte de los receptores sensoriales son *fásico-tónicos*, es decir, tienen velocidades de adaptación intermedias o una disminución de la respuesta que no llega a cero.

Recuadro 9-1. Teoría de la información

Es habitual entre los neurofisiólogos referirse a la información que se transmite de un núcleo a otro, por ejemplo, en una vía sensorial. Esto parece razonable, ya que la actividad de una vía (p. ej., la visual) ante la presencia de una imagen permite a la corteza cerebral identificar los elementos que la componen. La vía sensorial transmite información acerca de la imagen: cuántos elementos hay, qué es cada uno, e –incluso– la información necesaria para identificar a una persona que esté presente.

Cuando los órganos sensoriales responden ante un estímulo (una escena), sus células receptoras empiezan a responder, excitan a las fibras aferentes y éstas mandan sus descargas a núcleos que se encuentran en el sistema nervioso central. ¿en qué consiste la información transmitida?

Para que los órganos sensoriales sean útiles para la supervivencia y se mantengan en la evolución, los cambios de sus descargas ante una escena deben producir respuestas en el sistema nervioso que le permitan organizar conductas útiles para su adaptación al medio que los rodea. Esta complementación entre los sistemas sensoriales y la conducta se realizó mediante la evolución natural. En ese proceso se generaron códigos que permitían la transmisión de información a través de las vías sensoriales: el color de un objeto no se transmite en el sistema nervioso como un color, sino como alguna particularidad de la descarga de las fibras de la vía visual que se presenta sólo cuando se está observando un objeto rojo. En el capítulo 10 se profundizará sobre los mecanismos involucrados en la codificación del color.

El principal problema con el que se enfrentan los investigadores es que no se conocen estos códigos, y entonces sólo es posible hacer conjeturas.

Muchas veces se habla de información en un sentido laxo, pero para discutir en forma más precisa se deben formalizar estos conceptos y eventualmente medir la información que se transmite. Para hacer esto, los investigadores se encontraron con la misma dificultad que tuvieron los ingenieros cuando se empezó a transmitir información codificada, por ejemplo usando el código Morse. Recurrieron entonces a los resultados de otro investigador: C. E. Shannon, que abrió un campo científico nuevo: *la teoría de la información*.

Se revisarán los conceptos fundamentales de esta teoría. En primer lugar, para definir la información transmitida, debe haber: un emisor, un receptor, un canal y un código (Fig. 9-3). El canal puede ser ruidoso (como en el caso del sistema nervioso) o no. El código es un acuerdo entre el emisor y el receptor sobre el significado de los signos que se transmiten, por ejemplo, el código Morse. Este código usa leyes generales de la codificación de la información: un mensaje se codifica como palabras (*save our souls*), que se codifican con letras (SOS), y cada letra se codifica como series de puntos y rayas (... --- ...), separadas por un espacio. Son tres símbolos: espacios, puntos y letras. El espacio, simplemente, separa las letras; las combinaciones de puntos y rayas seguidas codifican letras (Fig. 9-3).

El estudio del sistema nervioso presenta problemas esenciales que hacen difícil la aplicación de la teoría de la información, ya que la información se transmite, principalmente por trenes de potenciales de acción y no por elementos discretos, como se ha señalado hasta ahora en este capítulo. A continuación se analizarán dichos problemas.

Primer problema. ¿Cuál es el código que usan los núcleos nerviosos? Como ya se ha señalado, no se lo conoce, por lo que es necesario realizar alguna conjetura. Se han propuesto varios códigos, por ejemplo:

- Código de frecuencias: el mensaje está dado por la frecuencia de descarga de las espigas; por ejemplo, la amplitud de una señal (un sonido, una luz) podría estar codificada por la frecuencia de descarga de las neuronas.
- Códigos dados por el patrón de descarga: por ejemplo, una serie de espigas en la cual un intervalo es claramente menor que los precedentes podría indicar la aparición de una novedad.
- Códigos de latencias con respecto a una señal: algunos peces eléctricos producen un pulso eléctrico con un órgano eléctrico; los receptores eléctricos sobre la piel del pez responden con una latencia que depende de la amplitud de la corriente que los atraviesa y la presencia de objetos modifica esta amplitud. Un cambio de las latencias en una región del cuerpo indicaría la presencia de un objeto en su cercanía.
- Código de líneas marcadas: en él puede indicarse, por ejemplo, el color de la luz que llega a determinado lugar de la retina, de acuerdo con cuáles son las neuronas que cambiaron su frecuencia de descarga.

Varios de estos códigos pueden complementarse en una vía sensorial para dar información más completa de la energía estimulante.

En ingeniería el diseñador determina el código que se va a usar; en cambio, en biología el investigador deberá conjeturar cuál es el código, que casi seguramente no será el que usa el sistema. La elección dependerá de la intuición y de la experiencia del investigador, así como de sus conocimientos del sistema. Una medida de cuán bueno es un código es cuanta información puede trasmitir sobre un aspecto relevante para el individuo estudiado.

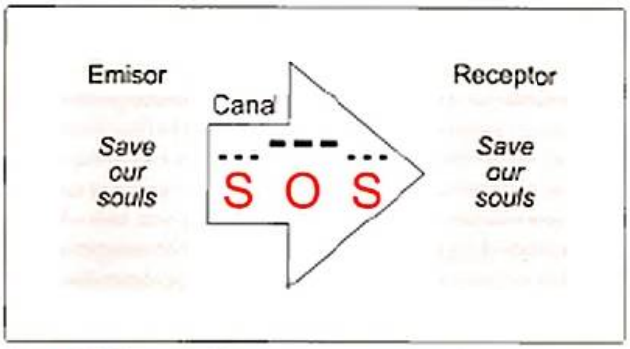


Figura 9-3. Elementos importantes en la trasmisión de información: un emisor, un receptor, un canal y un código. Un canal consiste en la modulación de un flujo energético de acuerdo a un código. Un mensaje se codifica como palabras (*Save our souls*), que se codifican con letras (SOS), y cada letra se codifica como series de puntos y rayas (... --- ...), separadas por un espacio. Son tres símbolos: espacios, puntos y rayas. El espacio simplemente separa las letras, y las combinaciones de puntos y rayas seguidas codifican letras.

Recuadro 9-1. Teoría de la información *(cont.)*

Segundo problema. ¿Qué tipo de información se codifica? En el estudio del sistema nervioso (y en particular, de las vías sensoriales), en general no puede definirse con precisión cuál es la información que está codificando cada núcleo. En el mejor de los casos, pueden brindarse argumentos para sostener que tal núcleo procesa la posición de una fuente sonora usando un código de latencias y, si los argumentos son muy buenos, la mayoría de los científicos que trabajan en el tema aceptarán que así es hasta que aparezcan argumentos en contra de esta suposición, si es que aparecen.

Tercer problema. ¿Cuál es la precisión (o el ruido) con que se codifica la señal que debe transmitirse? Naturalmente, la información codificada aumenta con la precisión con la que trabaja el codificador y disminuye con el ruido del canal.

Pero, ¿cómo se mide la información? Para empezar, es necesario analizar, por ejemplo, cuánta información se necesita para saber si una moneda tirada al aire salió cara (C) o cruz (X). Ésa es la unidad de medida, a la que aquí se denominará *bit*. Un bit es la información que se necesita para saber cuál fue el resultado de tirar una moneda. Ahora se quiere extender esta medida: ¿cuál es la información necesaria para saber el resultado luego de dos tiradas de una moneda? Evidentemente 2 bits, 1 bit por cada moneda. Y así sucesivamente, *n* monedas: *n* bits. Si se tira una moneda, son dos posibles resultados C y X: 1 bit. Si se tira dos veces la moneda, son cuatro posibles resultados: CC, CX, XC y XX: 2 bits. Si se tira tres veces son ocho posibles resultados: CCC, CCX, CXC, CXX, XCC, XCX, XXC, y XXX: 3 bits. Es decir, transmitir información sobre una tirada requiere trasmitir un símbolo binario (C o X); sobre 2 tiradas serán dos símbolos binarios, y sobre 3 tiradas, tres símbolos binarios.
Y si se tira un dado, ¿cuántos bits son necesarios? En el ejemplo de la moneda se vio que si hay k ($= 2^n$) posibles resultados equiprobables, la cantidad de información es $I = n$. Como $n = \log_2(2^n) = \log_2(k)$, debe ser $I = \log_2(k)$. Al tirar un dado se necesitan seis símbolos alternativos para comunicar el resultado, lo cual es igual que decir que se requieren $\log_2(6)$ bits para transmitir la información obtenida. Si se generaliza esta definición, cuando se realiza un experimento aleatorio con n resultados equiprobables, la información que debe trasmitirse o que comunica su resultado es: $\log_2(n)$.
Puede considerarse que, cuando los resultados son igualmente posibles, el aporte de información por cada resultado del experimento es igual para todas las posibilidades ($\log_2(n)/n$). En el caso de la moneda es 0,5 bits; en el caso del dado es aproximadamente 0,43, y en el caso de la ruleta, aproximadamente 0,14. Por lo tanto, cuando los resultados son igualmente posibles, la información aportada por cada resultado decrece con el número de resultados posibles.
Generalizando, se verá ahora qué pasa cuando los resultados posibles son transmisibles utilizando sólo dos palabras, cuyas probabilidades son p y $q = (1 - p)$. A modo de ejemplo, puede elegirse un número racional n/m que sea cercano a p/q. Si se ponen en una caja n bolillas rojas y m bolillas azules, se tendrá que cada bolilla específica ($R1, R2, R3,...Rn$ para las rojas y $A1, A2, A3,...Am$ para las azules) saldrá con una probabilidad $p = n/(n + m)$ para las rojas y $q = m/(n + m)$ para las azules) y cuando sale dará una información aproximadamente igual a $[1/(n + m)] \times \log_2(n + m)$. En conjunto, dado que son n bolillas rojas, la información aportada por cada bolilla roja cualquiera ($R1, R2, R3,...$ o Rn) es $[n/(n + m)] \times \log_2(n + m)$. Para calcular la información obtenida sólo al saber su color, debe descontarse la información que cada una de la bolillas rojas aporta sabiendo que ha salido una roja = $[n/(n + m)] \times \log_2(n)$.
Entonces, la información aportada por el color rojo de la bolilla es:

$$[n/(n + m)] \times \log_2(n + m) - [(n/(n + m)] \times \log_2(n) = [(n/(n + m)] \times \log_2[(n + m)/n) = -[(n/(n + m)] \times \log_2[n/(n + m)].$$

Observando que $n/(n + m) = p$, se obtiene que la información aportada por el color rojo (cuya probabilidad es p) es $= -p \times \log_2(p)$. Un razonamiento semejante da para el color azul una información de $-q \times \log_2(q)$. Entonces, la información total cuando el código está compuesto por dos «palabras» (en el ejemplo, colores) es la suma de las informaciones aportadas por ambas $= -p \times \log_2(p) - q \times \log_2(q)$. Si en lugar de dos palabras, el código tuviera n, es fácil deducir que la información transmitida es $\Sigma - p_i \times \log(p_i)$, donde p_i es la probabilidad de que aparezca la palabra i, e i va desde 1 hasta n.
Otra variable que se usa en este tipo de situaciones es la incertidumbre (o entropía): en los ejemplos anteriores, puede decirse que antes de realizar el experimento aleatorio existe cierta incertidumbre y que después de realizarlo ésta desaparece (se reduce a cero). Dicho con el ejemplo del dado, la diferencia de información entre un jugador honesto (que espera uno de seis resultados equiprobables) y el jugador tramposo que conoce el único resultado es $\log_2(6) - \log_2(1) = \log_2(6) \approx 2{,}59$ *bits*. El jugador honesto después de muchas tiradas sabrá lo mismo que el tramposo y, por lo tanto, habrá ganado dicha información.
Entonces, en esos casos puede definirse la incertidumbre como la información que brinda la realización del experimento: puede decirse que la información que se obtiene es la diferencia entre la incertidumbre anterior y la posterior a la realización del experimento ($\log_2(1) = 0$). Pero en muchos experimentos la entropía final no es cero: en el ejemplo anterior, si lo único que se informa es que salió una bola roja, la entropía que aún tenemos no es cero y la información que recibimos al saber que la bola es roja se puede calcular como la diferencia entre estas entropías.
Por otro lado, esta forma de calcular la entropía sólo es válida si los resultados posibles no se pueden ordenar como números naturales. En caso contrario, por ejemplo, la medida de un tiempo de reacción, debe recurrirse a otras maneras de medir la información. Si se está midiendo un tiempo t, cuyos valores van desde 0 hasta un valor T, hay infinitos resultados posibles, tantos como números reales entre 0 y T, cualquiera sea T y, por lo tanto, la fórmula con una sumatoria no sirve: podría substituirse la sumatoria por una integral, pero la integral resultante no es convergente (no da un resultado definido). Sin embargo, este problema se soluciona si se considera que, en la práctica, las posibles medidas que puede realizarse constituyen un conjunto finito. Cualquier instrumento de medida tiene una precisión determinada: no pueden distinguirse dos medidas que estén en intervalos prefijados, como sucede en una cinta métrica común, en la que no se puede distinguir entre dos medidas que quedan entre 32,7 y 32,8 cm. Ya que no es posible medir la intensidad de la señal con precisión absoluta, los resultados

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 9-1. Teoría de la información *(cont.)*

posibles serían la medida de distancia en milímetros (los resultados posibles del ejemplo de tiempos de reacción son grupos de números reales entre 0 y t_1, entre t_1 y t_2,..., entre t_n y T y, por lo tanto, son clasificables en categorías). Además, en la mayoría de las medidas, el instrumento comete errores, que en el esquema de la figura aparecen como un error que se suma a la señal en el canal. Considerando la limitada precisión de las neuronas y el ruido de los sistemas de transmisión, se puede calcular la información que transmite una vía sensorial. Lamentablemente, no se conoce la precisión de trabajo de las neuronas ni el ruido de los canales, pero es posible estimarlos.

Pero el problema fundamental es que los canales de transmisión en el sistema nervioso son muy complejos y aún no se poseen métodos para calcular la información transmitida, aun conociendo todos los parámetros del sistema. Actualmente se ha calculado la cantidad de información transmitida o la máxima que pueden transmitir algunas vías sensoriales de invertebrados y de algunos sistemas de vertebrados extremadamente sencillos.

Bibliografía específica

Eckhorn R, Popel B. Rigorous and extended application of information theory to the afferent visual system of the cat. I. Basic concepts. Biol Cybern 1974;16:191-200.

Eckhorn R, Popel B. Rigorous and extended application of information theory to the afferent visual system of the cat. II. Experimental results. Biol Cybern 1975;17:7-17.

MacKay DN, McCulloch WS. The limiting information capacity of a neuronal link. Bull Math Biophys 1952;14:127-35.

Perkel DH, Bullock TH. Neural coding. Neurosci Res Program Bull 1967;6:221-348.

Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R, Bialek W. Spikes: exploring the neural code. Cambridge: MIT Press, 1997.

Schneider TD. Information Theory Primer. With an Appendix on Logarithms. Disponible en: http://www.lecb.ncifcrf.gov/toms/paper/primer/.

Shannon CE. A mathematical theory of communication. Bell System Tech J 1948;27:379-423. Disponible en: http://cm.bell-labs.com/cm/ms/what/shannonday/paper.html.

Stein RB, French AS, Holden AV. The frequency response, coherence, and information capacity of two neuronal models. Biophys J 1972;12:295-322.

Los mecanismos involucrados en este proceso pueden depender de procesos prerreceptores, como en el caso del corpúsculo de Pacini, de procesos neurales o –en los casos en los cuales existe una célula receptora– de las propiedades de ésta, o de la sinapsis que ésta hace sobre la terminación que la inerva.

El papel de la adaptación sensorial es privilegiar los cambios en los estímulos sensoriales, es decir, detectar novedades. De esta forma se ahorran recursos computacionales en el proceso perceptivo, dado que los estímulos estáticos llevan muy poca información nueva. Señales complejas persistentes en el tiempo sólo llevan un bit de información en cada momento de evaluación; dicho bit resulta de la respuesta «no» a la pregunta «¿ha cambiado algo?».

Un significado adicional de la capacidad de responder a estímulos cambiantes con mayor sensibilidad que a estímulos constantes es la capacidad de utilizar las variaciones del estímulo local o proximal no relacionadas con las señales emitidas por el elemento de interés en la escena (el estímulo distal) para mejorar la discriminación de las señales provenientes de éste.

Algunos receptores sensoriales fásicos tienen además la propiedad de *rectificar el estímulo;* tal es el caso de los corpúsculos de Pacini y de Meissner (descritos en detalle en el cap. 12). Estos receptores son muy importantes para detectar desplazamientos de la superficie que contacta con la piel y segmentarlos de otros estímulos provenientes del mismo objeto. Imagínese el lector asiendo un vaso mientras lo llena de agua. La presión necesaria para sostener el vaso aumenta, pero es imposible calcularla en los tiempos adecuados para evitar el desplazamiento utilizando otros mecanismos. La presencia de receptores sensibles al desplazamiento provee al sujeto de una señal de control que el sistema motor tiende a minimizar para mantener el vaso en la misma posición (v. Material web. Ejercicio de reflexión).

Arreglo espacial del mosaico sensorial, concepto de fóvea

Se ha mencionado que una imagen física se caracteriza por un patrón de energía que actúa sobre un conjunto de receptores que, en general, están distribuidos en una superficie. Dicha distribución no es azarosa, sino que sigue arreglos ordenados de acuerdo con reglas genéticamente codificadas.

Tres características tienen importancia saliente en el arreglo espacial de los receptores cutáneos: *a)* siguen arreglos bien definidos geométricamente y funcionalmente significativos, *b)* son en general nodos de convergencia y divergencia de señales y *c)* se acumulan en zonas de altísima densidad, comparada con la densidad media.

La retina, la piel, la membrana basilar, el epitelio olfatorio y la superficie de la lengua presentan patrones de distribución que permiten el muestreo espacial heterogéneo de la imagen física.

En la retina, por ejemplo, los conos se distribuyen siguiendo una estructura «en panal», en la que cada receptor está rodeado por otros seis. En la cóclea existe una línea de células *ciliadas* internas con su «penacho ciliar» igualmente orientado con respecto al eje del caracol. En la piel, los distintos tipos de receptores están ubicados a distinta profundidad y con densidades adecuadas al tipo de señales transducidas.

En los sistemas en los cuales la transducción se realiza por una célula especializada, el tipo de conexión entre ésta y la primera neurona es variado: a veces es uno a uno, pero en la mayoría de los casos existe *convergencia y divergencia* de señales. Por ejemplo, en la retina cada cono proyecta sinápticamente sobre más de una célula bipolar y cada célula bipolar recibe de más de un cono. Los discos receptores de Merkel están inervados por más de una terminal nerviosa y cada fibra puede contactar más de un disco. Las células ciliadas internas

son aproximadamente 3.500 y están inervadas por más de 55.000 fibras. Por otra parte, varios tipos de células receptoras (incluyendo conos, células ciliadas, y probablemente las células transductoras de las papilas gustativas) reciben control eferente por parte de axones que salen del sistema nervioso central y regulan los mecanismos de transducción.

Finalmente, pero de no menos importancia, cada sistema sensorial exhibe una o más regiones con máxima densidad y variedad de tipos de receptores. Estas zonas de alta densidad de receptores permiten un muestreo espacial fino de las señales.

El caso típico es la *mácula o fóvea* visual cuya densidad de conos, en particular «verdes» y «rojos» (de acuerdo con su máxima sensibilidad para estas longitudes de onda) exhibe un pico que puede alcanzar más de 100 de veces la densidad de conos en la zona perimacular. Un caso similar ocurre en las yemas de los dedos, en la lengua y en los genitales, donde la densidad de mecanorreceptores exhibe picos regionales.

La riqueza de información proveniente de estas zonas es amplificada por la riqueza de la representación central de éstas y por la capacidad de mover y enfrentar dicha zona del mosaico receptivo a la región de interés de la imagen física. Este comportamiento, denominado por extensión *foveación*, permite seleccionar regiones de interés en la escena y explorarlas con máxima resolución espacial y –por la variedad de receptores involucrados– bajo un espectro más rico desde el punto de vista cualitativo.

> Podemos entonces concluir que los mosaicos receptoriales son heterogéneos, las zonas de alta densidad de receptores, también llamadas fóveas, permiten un muestreo espacial fino de las señales y la jerarquización de ciertos detalles mediante la búsqueda activa.

Tipos de código neural

Existen diferentes tipos de códigos neurales. En primer lugar, puede mencionarse el *código de líneas marcadas*, que tal vez sea el más robusto, dado que la presencia de impulsos a través de una línea sensorial (fibra ganglionar del nervio óptico, fibra de las neuronas del ganglio de Scarpa, etc.) es interpretada por los dispositivos neurales lectores del código de espigas que viajan por esa fibra como un estímulo de un tipo específico de energía que actúa sobre un sitio específico.

Los códigos de línea también informan en muchos casos del origen espacial y de su relación con un aspecto del estímulo. Por ejemplo, cada fibra ganglionar que emerge de la retina es estimulada por estímulos que se ejercen sobre una región restringida de ésta y –como se ha mencionado– esta región corresponde a ubicaciones de la fuente del estímulo en una zona restringida del espacio denominada *campo receptivo* de la fibra ganglionar.

Análogamente, existe un área de piel sobre la cual un estímulo excita un corpúsculo de Pacini o un área de la membrana basilar cuya vibración determina actividad de determinada fibra del nervio auditivo. Este último ejemplo muestra que el campo receptivo de una neurona no necesariamente ocurre en el dominio del espacio, dado que la respuesta de un determinado axón del nervio auditivo corresponde a una banda de frecuencias y puede ser estimulada prácticamente desde cualquier punto del entorno.

Como se explica en el capítulo 11 al abordar la codificación del origen espacial del sonido, este ejemplo muestra la posible coexistencia de códigos de línea en los cuales las actividades evocadas por estímulos provenientes de un suceso único sean transmitidos en forma paralela y adquieran significado en el momento en que dichas líneas converjan sobre una neurona «lectora» de la actividad de ambas.

Es importante, además, destacar que puede coexistir más de un código de impulsos en un mismo axón que proyecta sobre más de una neurona. Es decir, tipos diferentes de neuronas podrían leer en el mismo tren de espigas mensajes diferentes de acuerdo con su predisposición lectora o código.

Un código de espigas vinculado al código de línea es el *código de latencias* (o latencia de la primera espiga). Para que el tiempo de ocurrencia de una espiga contenga información, éste debe tener una referencia. Dicha referencia puede provenir de la descarga corolario que generan expectativas motoras o sensoriales provenientes de centros superiores, por ejemplo, el sistema vestibular (v. Núcleos talámicos y peculiaridades estructurales de sus neuronas, más adelante), o de la actividad de otras fibras aferentes.

Los códigos de espigas pueden basarse en la tasa de disparo (*códigos de frecuencia*), o en la secuencia de intervalos (*códigos de secuencia*). En el primer caso la neurona «lectora» hace un promedio móvil del número de espigas que ocurren en un cierto período de tiempo; en el segundo, la neurona «lectora» del mensaje es sensible no sólo a la magnitud sino al orden de los intervalos en el tren.

Los *códigos graduados* subliminares se caracterizan por la existencia de conducción electrotónica y la liberación de neurotransmisores de acuerdo con la despolarización alcanzada. En los sistemas en los cuales existe una célula transductora, el potencial receptor es parte de un código graduado. En la retina y en el bulbo olfatorio pueden encontrarse ejemplos de este tipo de código.

> Existen tres grandes tipos de códigos neurales: de líneas marcadas, de espigas y graduados.

OPERACIONES DE PROCESAMIENTO SENSORIAL TEMPRANO

La estructura de circuitos del sistema nervioso, las propiedades estructurales de sus elementos celulares y la definición y plasticidad de las conexiones entre ellos determinan operaciones de procesamiento neural. Dada la variedad de tipos celulares y sinápticos, estas operaciones son muy variadas y dependientes del animal y del sistema sensorial. Sin embargo, las soluciones no son infinitas. A continuación se analizarán las que se repiten más frecuentemente.

Proyección topográfica de señales, mapas sensoriales

La distribución ordenada de receptores sensoriales sobre una superficie (como en la retina o la piel) o una línea (como

en la cóclea) y la codificación por líneas privadas o semiprivadas permiten el desarrollo de mapas sensoriales. Se describirán los principales mapas sensoriales.

En los *mapas continuos*, las fibras originadas en una región espacialmente restringida del mosaico proyectan sobre una región restringida del sistema nervioso central de modo que regiones adyacentes en la periferia están representadas sobre regiones adyacentes del sistema nervioso.

Estos mapas facilitan los procesos de integración regional de las señales que se distribuyen en forma continua, ya sea por su proyección espacial o por su ordenamiento a lo largo del mosaico. Son ejemplos de este tipo de computación el promediado, la interpolación o la diferenciación de una imagen teniendo en cuenta solamente las señales que reciben las neuronas incluidas en un cierto entorno espacial.

Consecuentemente, este tipo de mapas debe mantener el balance de carga de la entrada; es decir, a mayor número de receptores en la entrada sensorial, mayor área de procesamiento. Por lo tanto, las áreas sensoriales primarias (p. ej., homúnculo somatosensorial, representación de la retina en la corteza occipital) constituyen representaciones deformadas de la superficie sensorial, en las que las zonas de mayor resolución espacial abarcan mayor superficie de procesamiento (v. cap. 12).

Estos mapas predominan en aquellos sistemas sensoriales en los cuales la organización espacial del mapa representa una proyección del espacio externo. Tal es el caso de la retina y la piel. Objetos externos cercanos proyectan sus imágenes en regiones cercanas de la retina y éstas, a su vez, en regiones cercanas del núcleo geniculado lateral y de la corteza visual primaria. Similarmente, objetos cercanos tocados con regiones de piel habitualmente cercanas que proyectan sobre regiones cercanas en el sistema nervioso central son percibidos como cercanas. Lo contrario ocurre para puntos lejanos. Cuando por algún artilugio experimental se estimulan en forma simultánea y coherente regiones lejanas de la piel con un objeto pequeño, éste es percibido como múltiple.

> El lector puede comprobar este aserto cruzando el dedo mayor sobre el índice y deslizando el tronco de un lápiz entre las yemas de ambos dedos.

Además de la topografía espacial, otras cualidades se representan en mapas continuos; tal es el caso de la tonotopia propia de la audición. En el mosaico receptorial alineado a lo largo de la espiral de células internas están representadas en forma ordenada frecuencias de resonancia en orden decreciente desde la primera espira hasta el ápex. Este mapa lineal se reproduce en distintos niveles de la vía auditiva, inclusive en la corteza cerebral. Interesantemente, no sólo se reproduce la progresión tonotópica, sino que a algunos niveles el espacio tonal se combina con otras dimensiones del sonido como la amplitud y las discrepancias interauriculares de amplitud y fase, generando mapas complejos en los que espacio y cualidad están representados (v. cap. 11).

Los *mapas distribuidos o dispersos* son el polo opuesto de los mapas continuos. En ellos no existe una estructura espacial aparentemente correlacionada con la superficie sensorial o con algún tipo de cualidad de la señal; un ejemplo es la corteza piriforme. Estos mapas son adecuados para procesar información en forma independiente de las interacciones laterales. Tres casos son concebibles: *a)* no hay interacciones laterales, *b)* las interacciones son de todos con todos y *c)* las interacciones se realizan a través de una segunda vía que proyecta sobre la primera y le proporciona la organización estructural.

En los *mapas en parches* existen zonas de organización continua adyacentes a otras zonas de organización continua, pero cuyos límites no corresponden a un borde natural entre ambas, sino a un límite funcional. Un caso particular puede ser la representación de los dedos: cada dedo corresponde a un parche particular, pero en sus límites es adyacente a la representación de otro dedo. Un ejemplo de este tipo es la corteza cerebelosa. Allí el mapa puede «predecir por un cableado flexible» la acción sinérgica de dos dedos (o incluso dos manos), enfrentados por oposición motora a través del objeto que asen. El circuito cerebeloso asegura la comparación de una entrada (fibras musgosas, vehiculizada ulteriormente por las fibras paralelas) común a varias células de Purkinje con una entrada selectiva a algunas, vehiculizada por los axones sensoriales de las neuronas de la oliva inferior.

> ¡ Los mapas sensoriales pueden clasificarse en continuos, fraccionados y dispersos. Cada uno de estos mapas presenta características espaciales que facilitan en forma diferente las operaciones realizadas sobre las señales provenientes del mosaico sensorial periférico.

Multiplicidad de mapas y los espacios de cualidad

Un segundo aspecto importante, ya identificado por Ramón y Cajal como *ley de la avalancha* es la divergencia de vías neurales a partir de un único mosaico sensorial. Esto da origen a la segregación de información en varios mapas neurales que procesan aspectos distintos de las señales codificadas a la entrada del sistema.

Por ejemplo, la información visual llevada por los axones de las células ganglionares de la retina toma varios caminos: *a)* la corteza visual, pasando a través de los núcleos geniculados laterales (vía geniculoestriada), *b)* la corteza extraestriada, pasando por el colículo superior y el pulvinar y *c)* otras vías relacionadas con la optomotricidad y los ritmos circadianos. Aun considerando solamente el geniculado lateral de un lado, existen tres mapas correspondientes a la representación del hemiespacio contralateral para cada ojo. Como se explica en detalle en el capítulo 10, cada uno de estos mapas representa en forma diferente las señales lumínicas transducidas por los fotorreceptores y las integra con señales provenientes de centros superiores.

En el tronco cerebral las fibras auditivas se dividen, proyectando a los núcleos cocleares, ventral y dorsal. Mientras que en los núcleos cocleares se decodifica la información tonal y sus intensidades relativas, en los núcleos olivares se decodifican los aspectos espaciales a través de un «peine» detector de coincidencias. Este es el llamado circuito de Jeffress, que se explica en detalle en el capítulo 11.

En el sistema somatosensorial existen dos grandes vías llamadas lemniscal y extralemniscal. Mientras que la primera provee de la sensibilidad epicrítica y de un esquema corporal derivado de la actividad de los propioceptores musculares, musculotendinosos y articulares, y tiene su primer relé en el bulbo raquídeo (núcleos de las columnas dorsales o de Goll y Burdach), la segunda –más antigua evolutivamente– provee una información táctil menos detallada, integrando varias modalidades sensoriales (mecánica, térmica, e inespecífica de tipo nociceptivo). En el complejo de núcleos de las columnas dorsales existen al menos dos representaciones somatotópicas: una de la piel y otra de los propioceptores que se explican en detalle en el capítulo 12.

Oposición de vecindad

Una operación habitual en el procesamiento de las señales sensoriales es consecuencia de la proyección ordenada y continua de la superficie sensorial en un mapa (o un parche de un mapa) sensorial: es la *oposición de vecindad*. Una de sus formas más conocidas es la *oposición centro-periferia*. Esta operación neural causa que la estimulación de una pequeña zona del campo receptivo reduzca la capacidad de respuesta de algunas de las neuronas que responden al entorno de la zona estimulada, o a todas ellas. Recíprocamente, la desestimulación de dicha zona incrementa las respuestas del entorno. La oposición de vecindad puede tomar distintas formas, cuyo denominador común es la detección de cambios en el patrón espacial de la imagen. Dichas formas pueden representarse como operadores diferenciales útiles en algunos casos para realzar contrastes y, en otros, para detectar la velocidad y la dirección del movimiento.

La ocurrencia de estos operadores en sistemas en los que los aspectos espaciales de la imagen están codificados por línea privada (como la retina y la piel) permite resaltar límites entre zonas de la imagen, facilita la segmentación de dichas regiones y su atribución a la proyección de objetos externos y la evaluación del movimiento. En otros sistemas como el auditivo o el olfatorio, la oposición de vecindad resalta las diferencias cualitativas de estímulos similares, es decir, permite resaltar los contrastes entre frecuencias y olores, respectivamente.

Entre las bases fisiológicas de esta operación neural destacan los mecanismos de inhibición lateral. Estos mecanismos, descritos inicialmente en un crustáceo por Hartline, consisten en conexiones generalmente inhibitorias mediadas por interneuronas entre una zona y sus vecinas. En otros casos, dicha inhibición se ejerce a nivel presináptico por la despolarización previa de la terminal axónica por proyecciones laterales de los axones vecinos. Esto causa el bloqueo por despolarización de las terminales provenientes de regiones vecinas del mosaico sensorial.

Éste es otro ejemplo que muestra la importancia de la investigación en animales inferiores para comprender fenómenos neurocomputacionales complejos (v. Recuadro 9.2; v. Material web. Enlaces de interés. Inhibición Lateral. Conferencia Nobel de Harline, y Material web. Enlaces de interés. Importancia de los modelos biológicos. Conferencia Nobel de Krough).

> Implementado de una forma u otra, dicho mecanismo de inhibición lateral opera en casi todos los sistemas sensoriales conocidos. Experimentos psicofísicos fácilmente realizables muestran en forma indirecta consecuencias ilusorias de este mecanismo de procesamiento.

Detección de coincidencias

> Así como la oposición de vecindad deriva de la existencia de mapas y de códigos de línea marcada, la detección de coincidencias está fundamentalmente relacionada con los códigos temporales.

El caso más típico explica la decodificación del origen de las señales acústicas. En el siglo XIX, lord Raleigh había mostrado que la posición de la fuente emisora de sonido estaba codificada en la diferencia de fase y amplitud de las señales registradas por cada oído. Esta codificación por doble línea es consecuencia de que la velocidad y la banda de frecuencias del sonido audible están dentro de un intervalo que permite que la diferencia de fase entre ambos oídos corresponda a un espectro discernible por el sistema nervioso. El circuito propuesto por Jeffress para explicar la codificación de azimut consiste en la convergencia sobre una neurona central de ramas de axones que proveen información de ambos oídos (v. cap. 11). Si en una de estas neuronas, la acción sináptica, las aferencias provenientes de ambos oídos, llegan en forma sincrónica, el origen del sonido puede corresponder a un retraso relativo entre la llegada del sonido a ambos oídos; hay dos valores de azimut uno por adelante de la cabeza y otro por detrás. Estas neuronas «*detectoras de coincidencias*» transmiten información sólo cuando hay coincidencia (¡con una precisión por debajo del microsegundo!) entre los tiempos de arribo de la actividad sináptica proveniente de cada oído. Es importante destacar que señales de distintas frecuencias generarán coincidencia de señales sobre distintas neuronas. Mecanismos de integración presentes a niveles superiores permiten resolver la ambigüedad resultante de las distintas frecuencias, de las distintas alturas y de la posición rostral o caudal de la fuente sonora.

Adaptación de origen central y control descendente

Existen diferentes mecanismos de control descendente que pueden influir sobre el procesamiento sensorial temprano. En primer lugar, los efectos de las *colaterales recurrentes* de la misma vía se ven claramente en el sistema auditivo, que exhibe múltiples bucles de retroalimentación (v. cap. 11). Dichas colaterales actúan a nivel periférico modificando la eficiencia de la transducción, y a nivel central, en forma combinada. A nivel del tronco los núcleos periolivares proyectan sobre el oído interno ipsilateral y contralateral. Esta vía, conocida como olivococlear, actúa tanto a nivel de las células externas como a nivel de las dendritas del nervio auditivo que inervan las células internas. Provoca un aumento del umbral sensorial

y un aumento del nivel de saturación de la respuesta. Esta vía está bajo control superior organizado a nivel del colículo inferior. La estimulación del colículo inferior produce efectos globales en el núcleo coclear. Estos mecanismos son la base de un control automático de ganancia que permite ampliar el intervalo dinámico del oído.

La estimulación localizada del colículo inferior ejerce no sólo un control de ganancia global, sino un control selectivo de la respuesta de frecuencia a distintos niveles de la vía auditiva. Por otra parte, los estudios de estimulación sugieren que la corteza auditiva modula específicamente el procesamiento neural en el núcleo coclear en dos formas. Primero, la estimulación cortical de una zona con una tonotopia determinada aumenta la frecuencia de descarga y reduce la latencia de las respuestas de las neuronas del núcleo coclear con la misma mejor frecuencia y provoca el efecto opuesto en las respuestas de las neuronas con distinta mejor frecuencia. Segundo, la mejor frecuencia de estas últimas se corre hacia la mejor frecuencia de la zona estimulada.

Estos hallazgos, y la evidencia anatómica que muestra una proyección tonotópica de las células del colículo inferior sobre varios núcleos auditivos del tronco cerebral, sugieren la presencia de un filtro adaptativo selectivo en frecuencias.

Como otro mecanismo de control descendente, *las descargas corolario* provenientes de los sistemas de control motor pueden modificar las respuestas o generar expectativas sensoriales asociadas a las acciones del individuo.

El sistema vestibular aporta ejemplos de este tipo de procesamiento. Los aferentes vestibulares de los primates codifican en forma similar los movimientos activos y pasivos de la cabeza. Sin embargo, las respuestas de dos clases de neuronas de los núcleos vestibulares son dependientes de la conducta. Algunas de las segundas neuronas en la vía vestibular median en el reflejo vestibuloocular mientras que otras median en el reflejo de enderezamiento cefálico y proveen información sensorial para la percepción del cuerpo en el espacio. Ambas reciben señales de los comandos motores y de las aferencias vestibulares.

Cuando la entrada vestibular ocurre por movimientos originados en agentes externos al sujeto, las neuronas siguen servilmente la descarga de la entrada vestibular, desencadenando movimientos oculocefálicos que tienden a mantener la mirada estable en el mismo punto del espacio. Sin embargo, si el movimiento de la cabeza y los ojos es originado en acciones propias que comandan la mirada, ambos tipos de neuronas reciben una descarga corolario que disminuye el efecto de las señales vestibulares aferentes de modo que los reflejos vestibuloocular y vestibulocefálico que se hubiesen provocado de responder al comando aferente se bloquean (se evita así el deterioro de la percepción visual del objeto enfocado y de la relación espacial cefalocorporal).

Finalmente deben considerarse los efectos de los *sistemas de activación global*. El aprendizaje y la recuperación de un modelo sensorial durante el proceso de reconocimiento dependen del estado fisiológico y del contexto sensorial en el cual ocurre. Todos tenemos la experiencia de «olvidar» en que estábamos; nuestras abuelas nos enseñaron que para facilitar la recuperación de «lo olvidado» hay que volver a hacer lo que uno estaba haciendo cuando se olvidó.

El fenómeno no se restringe a tareas perceptivas, y los factores contextuales que contribuyen son muy amplios e incluyen el contexto sensorial, la intoxicación, el estado emocional, etc. En particular, el reconocimiento de un objeto es más fácil si la persona se encuentra en el mismo contexto sensorial que cuando se toma contacto con el objeto por primera vez.

Una contraparte celular de dicho proceso ha sido descrita en la corteza somatosensorial por Shulz et al. En la rata, las células de la corteza que responden a movimientos de las vibrisas están sintonizadas a una frecuencia característica. Dicha sintonía puede ser modificada por condicionamiento sensorial apareando la estimulación de las vibrisas con la aplicación iontoforética de acetilcolina. Interesantemente, dicha cambio en las curvas de sintonía sólo se expresa cuando se administra acetilcolina en forma local.

Otro ejemplo es que la activación de sistemas globales de tipo catecolaminérgico afecta la consolidación de la memoria espacial. La infusión bilateral de un bloqueante dopaminérgico previa a la exposición de una rata a un lugar previamente desconocido no tuvo efecto en su reconocimiento a los 20 mi-

Recuadro 9-2. Descargas corolario

Los peces *mormyridos* muestran el papel de las descargas corolario y la adaptación central en el procesamiento sensorial periférico.

El principio de Krogh's dice que «para un gran número de problemas biológicos hay una o varias especies de elección, en las cuales el problema puede ser estudiado de la manera más conveniente». Los peces *mormyridos* son campeones en descargas corolario y sus múltiples aplicaciones al procesamiento sensorial temprano. Estos y otros de peces, denominados «eléctricos», poseen un órgano especializado en generar descargas eléctricas, gobernado por un núcleo de comando activado a intervalos irregulares entre 10 y 300 milisegundos. La serie de descargas eléctricas sirve como portadora de señales generadas por la presencia de objetos que difieren del agua en su conductancia. Las distorsiones del campo eléctrico causadas por la presencia de dichos objetos son detectadas, transducidas y codificadas a nivel de un mosaico receptorial en la piel. El núcleo de comando del órgano electrogenerador adapta la frecuencia de la serie de imágenes a las necesidades perceptivas. En reposo los intervalos son largos y muy irregulares; durante la búsqueda de una presa son breves y regulares.

La serie de imágenes eléctricas es procesada primariamente en el bulbo raquídeo, en una estructura de tipo cerebeloso llamada lóbulo eléctrico. En dicha estructura existen cuatro mapas –tres de tipo continuo, somatotópico, y uno de tipo distribuido– correspondiendo cada uno a un tipo de receptor.

El mapa distribuido se organiza como núcleo y recibe fibras gruesas, rápidas, que hacen contacto eléctrico con células esféricas paucidendríticas sobre las cuales también proyectan fibras GABA-érgicas provenientes del núcleo de comando. Éstas

Recuadro 9-2. Descargas corolario *(cont.)*

proveen a dichas neuronas de una breve inhibición corolario (1-2 ms de duración) en el tiempo correspondiente a la reaferencia. ¿Por qué el animal inhibe la percepción de su propia descarga?

Para entender este acto sensorial, debe tenerse en cuenta que la descarga del órgano eléctrico también es utilizada como portadora de señales de comunicación. Por otra parte, la presencia de señales de comunicación emitidas por otros congéneres en las cercanías puede generar también imágenes eléctricas de los mismos objetos iluminados desde un ángulo distinto. Esta dualidad de imágenes puede llevar a confusión perceptiva. La activación masiva de los contactos GABA-érgicos al mismo tiempo de la llegada de la información aferente generada por la propia descarga provoca la cancelación de dicha entrada sensorial reaferente y transforma entonces a este mapa en la puerta de entrada de las señales de comunicación provenientes de los congéneres (Fig. 9-4 A). Se ven aquí los efectos de una descarga corolario que actúa como detector de señales por coincidencia.

Uno de los mapas continuos recibe señales generadas por campos eléctricos, de baja amplitud, generados por plantas y por la piel de potenciales presas. Estas señales son codificadas por la modulación en frecuencia de la descarga continua de un grupo de aferentes primarios. La descarga del órgano eléctrico también activa este tipo de receptores, provocando un intenso

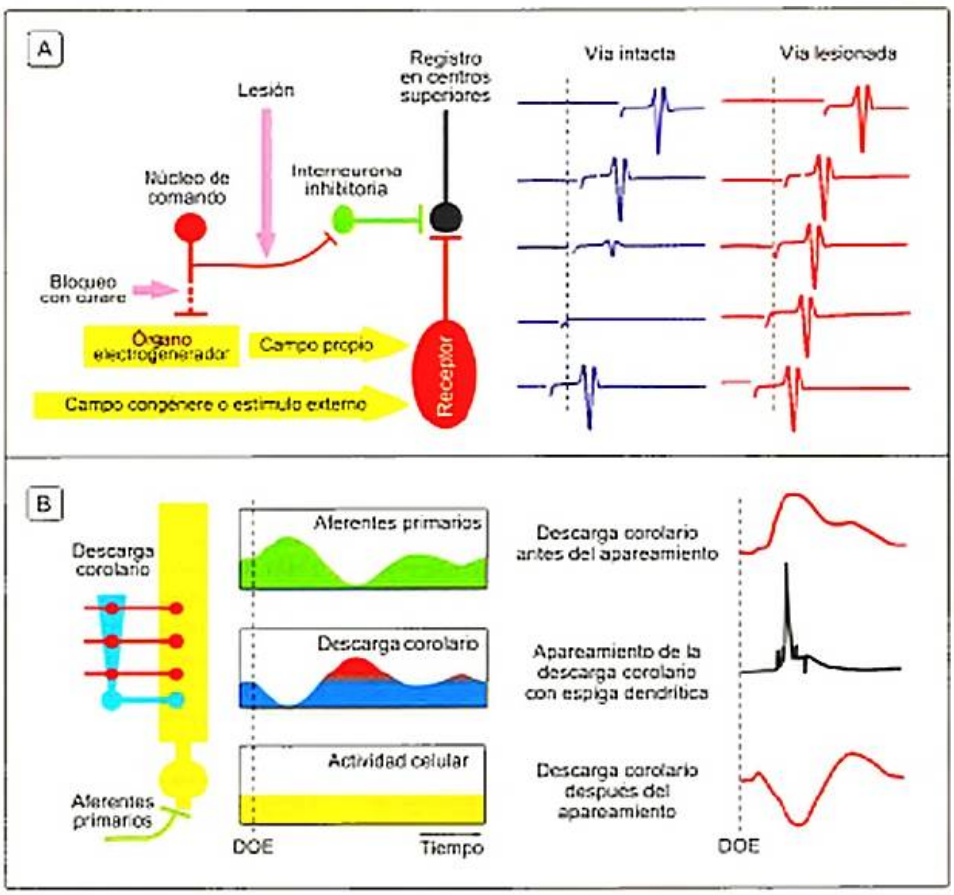


Figura 9-4. A) A la izquierda se representa un esquema del circuito neural en el que se destaca una neurona representativa del núcleo de comando (rojo), la cual proyecta a la medula espinal y, de allí, al órgano eléctrico, controlando su descarga, y a través de un circuito del tronco cerebral con salida GABA-érgica sobre el lóbulo eléctrico. Los receptores (óvalo) reciben habitualmente señales autogeneradas (flecha amarilla) y señales provenientes de otros peces. Las señales provenientes de la periferia se integran con las señales internas transportadas por la descarga corolario. Durante el experimento se bloqueó la descarga propia (flecha rosada horizontal) con curare, suprimiendo la señal reaferente. En el animal intacto la aplicación de un estímulo en estas condiciones provoca la respuesta de la vía sólo si es aplicado a una latencia diferente de la que hubiese tenido la descarga del órgano eléctrico (trazos azules a la derecha). Esto se debe a la ventana de inhibición causada por la actividad de la neurona inhibitoria (verde), cuyo tiempo de disparo es comandado precisamente por el núcleo de comando. Cuando se lesiona la vía de la descarga corolario, el estímulo periférico provoca una respuesta idéntica para todas las latencias (trazos rojos a la derecha). Modificado de Bell et al., 1995. B) A la izquierda se observa un esquema de las neuronas piramidales del lóbulo eléctrico. Estas neuronas presentan un árbol dendrítico apical en el que reciben la descarga corolario (botones rojos excitatorios y botones azules inhibitorios provenientes de interneuronas locales) y dendritas basilares que reciben los contactos sinápticos de los aferentes primarios. La plasticidad dependiente del tiempo ilustrada en el experimento de la izquierda provoca un cambio del peso de los componentes excitatorios de la descarga corolario, descubriendo la actividad inhibitoria concomitante cuando la célula tiende a aumentar su descarga. Ocurre el efecto opuesto cuando la célula tiende a disminuir su descarga. De esta forma, la actividad sináptica sumada tiende a minimizar la respuesta a señales estacionarias y potenciar la respuesta a los cambios transitorios de la imagen eléctrica. A la derecha se ilustra un experimento en el cual la descarga corolario provoca inicialmente un potencial sináptico excitatorio. Cuando se aparea dicha descarga con un estímulo intracelular que mimetiza la actividad aferente, con intensidad suficiente para provocar una espiga dendrítica durante algunos minutos, la respuesta excitatoria se atenúa francamente. Al apagar el estímulo intracelular, queda al descubierto el componente inhibitorio de la descarga corolario que ocurre en forma concomitante. DOE: descarga del órgano eléctrico.

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 9-2. Descargas corolario *(cont.)*

cambio de frecuencia de descarga en los aferentes primarios. Sin embargo, en el lóbulo eléctrico no se observan efectos de la descarga del órgano eléctrico y los campos constantes sólo son detectados cuando el objeto emisor cambia de posición con respecto al pez. Esta supresión de descargas predecibles ocurre por la presencia de una descarga corolario plástica. La respuesta celular a la entrada aferente resulta de la acción conjunta de la aferencias sináptica periférica y de las comandadas por la descarga corolario. En estas últimas se describió por primera vez la plasticidad dependiente del tiempo referida a la ocurrencia de una espiga dendrítica. En este mapa la concomitancia de actividad sináptica proveniente de la periferia y de la vía de la descarga corolario provoca una depresión de estas últimas sinapsis; la no concomitancia provoca el efecto contrario. De esta forma, el patrón pesos sinápticos de la descarga corolario depende de la actividad aferente pasada. Dicho patrón constituye una memoria de la imagen pasada almacenada sobre el mapa. Esta «imagen memoria» es el «negativo», es decir, el complemento de la imagen recientemente ocurrida y, por lo tanto, predecible (Fig. 9-4 B). La suma de dicha imagen a la aferencia cancela los efectos predecibles generados por la descarga propia y por los campos constantes generados por objetos estacionarios. Este ejemplo muestra la predicción y supresión de señales por adaptación plástica y constituye uno de los ejemplos más claros del papel de la plasticidad dependiente del tiempo en el procesamiento sensorial.

Los otros dos mapas continuos reciben las señales autogeneradas. Éstas están codificadas en forma de trenes. Aquí se combinan ambos mecanismos: la detección de señales por coincidencia (en este caso, por facilitación) y la plasticidad sináptica. De esta forma se facilitan por concomitancia de actividad sináptica excitatoria las entradas autogeneradas y se suprimen las señales predecibles. Estos mapas actúan entonces como filtros de detección de señales novedosas

Bibliografía específica

Bell CC. An efference copy which is modified by reafferent input. Science 1981;214:450-3.
Bell CC, Caputi A, Grant K, Serrier J. Storage of a sensory pattern by anti-Hebbian synaptic plasticity in an electric fish. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:4650-4.
Bell CC, Han VZ, Sugawara Y, Grant K. Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. Nature 1997;387:278-81.
Bell CC, Grant K. Corollary discharge inhibition and preservation of temporal information in a sensory nucleus of mormyrid electric fish. J Neurosci 1989;9:1029-44.
Caputi AA. Contributions of electric fish to the understanding of sensory processing by reafferent systems. J Physiol Paris 2004;98:81-97.

nutos, pero bloqueó el reconocimiento a las 6 horas. Esto podría sugerir la influencia de los sistemas dopaminérgico de proyección difusa en la codificación de trazos de memoria.

Puede concluirse que el procesamiento sensorial es descendentemente modulado para mantener, enfocar o seleccionar algunas entradas entre las múltiples posibles. La percepción es entonces un acto cognitivo que se implementa por acciones sobre el medio exterior y sobre los procesos de «sintonía neural» a patrones de estimulación. El procesamiento de las imágenes físicas comienza a nivel de los mosaicos transductores y se extiende a lo largo de las vías sensoriales primarias. Para elaborar el percepto se requiere comparar las señales presentes con trazos de memoria de trabajo a corto plazo que fluyen a nivel de los centros de procesamiento primario y con trazos de memoria más permanente almacenados en la corteza cerebral. Éstos son recuperados más fácilmente en las mismas condiciones de activación sináptica. El control descendente de la actividad sensorial implica que el acto de percibir no se correlaciona con una progresión monótona del flujo sensorial hacia centros superiores, sino que tiene idas y vueltas y que ya a nivel de los eslabones de procesamiento primario se filtra la información de acuerdo con las expectativas creadas por la experiencia previa.

BUCLE TALAMOCORTICAL Y SU PAPEL EN LOS MAMÍFEROS

El tálamo dista bastante de ser un simple relé sensorial, dado que la estrategia basada en la formación de bucles por proyección retrógrada alcanza su máxima expresión a nivel talamocortical.

Por otra parte, el tálamo cumple un papel importante en la integración sensoriomotora y en la organización de los movimientos automáticos, tomado parte en circuitos complejos que involucran otros núcleos de la base (p. ej., los núcleos *caudado y lenticular*).

Aunque no es evidente en el cerebro humano adulto, ontogénicamente los tálamos podrían considerarse ubicados en el extremo más rostral del tubo neural, rodeando la cavidad diencefálica (que luego deviene en el tercer ventrículo). Anexas a esta cavidad se desarrollan las cavidades telencefálicas (que van a dar origen a los ventrículos laterales), a partir de cuya pared se organiza la corteza cerebral. Por lo tanto, en sentido lato, el tálamo podría ser considerado un núcleo superior del tronco cerebral. Sin embargo, el importantísimo desarrollo de la corteza cerebral en los mamíferos superiores y el abundantísimo sistema de conexiones en ambos sentidos

> El procesamiento sensorial temprano está necesariamente influido por al menos tres tipos de control descendente: *a)* colaterales recurrentes de etapas superiores de la misma u otras vías sensoriales, *b)* descargas corolario proveniente de los sistemas de control motor y *c)* descargas de los sistemas de activación difusa (colinérgico, catecolaminérgico y serotoninérgico).

> En la corteza cerebral se desarrollan los procesos cognitivos más elaborados, incluyendo la percepción. La mayor parte de la información sensorial que arriba a corteza –con la excepción de las señales olfativas– pasa por el tálamo, una estructura ubicada profundamente en el cerebro, donde proyectan las fibras aferentes de los núcleos primarios mencionados anteriormente.

hace que el tálamo y la corteza cerebral se comporten como una unidad funcional (v. cap. 3).

Núcleos talámicos y peculiaridades estructurales de sus neuronas

De forma añadida a lo explicado en el capítulo 3, una de las clasificaciones de los núcleos talámicos los divide en tres grupos de núcleos: *a)* los involucrados en la interrelación entre las vías sensoriales aferentes y la corteza cerebral, *b)* los involucrados en la interrelación entre los núcleos basales y el cerebelo y la corteza cerebral y *c)* los involucrados en la interrelación entre distintas regiones corticales.

Por la temática que se está considerando, este capítulo abordará exclusivamente en los primeros, entre los que se cuentan: *a)* el complejo ventral posterior, que recibe parte de las aferencias somatosensoriales (que proyectan a través del lemnisco medio o de la sustancia reticulada del tronco cerebral); *b)* el núcleo geniculado lateral, el cual recibe proyecciones de la retina y proyecta a la corteza estriada, y *c)* el núcleo geniculado medial, el cual recibe proyecciones auditivas del colículo inferior y proyecta a la corteza temporal.

Estos núcleos talámicos no son los únicos que vehiculizan las señales sensoriales aferentes a la corteza. Sin embargo, por ellos pasa la mayor parte de la información que permite construir rasgos de realidad inmediatamente accesibles por la conciencia. La mayor parte del conocimiento sobre los núcleos talámicos principalmente comandados por la entrada sensorial proviene del estudio del geniculado lateral. Existen evidencias anatómicas y fisiológicas que sugieren similitud estructural y de procesamiento entre éste y los núcleos ventrolateral y geniculado medial.

Un 10 % de aferencias a dichos núcleos talámicos son conocidas como *aferencias comando*. Están constituidas por axones provenientes de los estadios de procesamiento sensorial primario. El otro 90 % lo constituyen fundamentalmente aferencias de la corteza cerebral y del tronco (principalmente colinérgicas provenientes de la región parabraquial del mesencéfalo, aunque también catecolaminérgicas y serotoninérgicas del *locus ceruleus* y de los núcleos del rafe). Estas aferencias se denominan *moduladoras*. Las neuronas relé o eferentes de los núcleos talámicos son más de tres cuartos de la población neuronal; las restantes son principalmente interneuronas inhibitorias.

La estructura de éstos núcleos determina tres características principales del procesamiento talámico: *a)* el procesamiento en paralelo en varios mapas continuos, *b)* la virtual ausencia de interacción lateral y *c)* la computación basada en las modulación de las propiedades estructurales de las neuronas principales por las aferencias descendentes.

Las tres estructuras son laminares, existiendo en ellas múltiples representaciones en registro de la superficie sensorial correspondientes a distintos tipos de salida de los estadios de procesamiento temprano y, en el caso del geniculado lateral, los puntos de cada ojo que miran hacia la misma región del campo visual.

Las aferencias comando proyectan uno-a-uno, en código de línea privada directamente sobre las neuronas principales y su acción es modulada por aferencias locales, provenientes de la corteza que conectan punto a punto los mapas talámico y cortical y aferencias de proyección más difusa originadas en del tronco cerebral o en el núcleo reticular del mismo tálamo. Este último puede ser considerado estación de una vía corticotalámica indirecta más difusa.

Lo más destacable en el procesamiento talámico de las señales sensoriales es la importancia de las propiedades estructurales de las neuronas relé sobre las cuales proyectan las aferencias comando.

La estructura anatómica de los complejos sinápticos puede formar tríadas en las que se involucran los tres tipos de aferencias sinápticas neuronales (axones y dendritas GABA-érgicas provenientes de las interneuronas, axones glutamatérgicas provenientes de la corteza y fibras *«en passant»* provenientes del tronco cerebral). A veces estas estructuras son parte de un complejo llamado glomérulo.

Para cada célula relé, una única aferencia comando proyecta a nivel dendrítico. Esto causa que el campo receptivo de las células relé esté determinado por la aferencia comando. La sinapsis comando-relé está rodeada por sinapsis moduladoras (axodendríticas, dendrodendríticas sobre la neurona relé y axoaxónicas entre aferencias moduladoras) que actúan tanto sobre la dendrita de la neurona relé (por activación de canales ionotrópicos modificando o acciones metabotrópicas), como a nivel presináptico.

En el árbol dendrítico se destaca la presencia de canales de Ca^{2+} y de K^+ de bajo umbral y activación transitoria y canales catiónicos activadas por hiperpolarización.

Esto confiere a las células relé una triple «personalidad» o modo de responder a los estímulos.

Uno de estos modos se manifiesta cuando el potencial de membrana cae por debajo del umbral para los canales de Ca^{2+} y K^+ por acción de las aferencias inhibitorias. En estas condiciones, la conductancia de membrana tiende a reducirse a expensas de la desactivación de dichos canales, pero la hiperpolarización de la membrana tiende a activar la corriente multicatiónica. Se provoca entonces un efecto contrario sobre la conductancia global. Así, la excitabilidad celular se ve reducida para entradas débiles y lentas. Para entradas con componentes rápidos importantes, la corriente multicatiónica favorece la despolarización y se alcanza aceleradamente el umbral de la corriente de Ca^{2+} la cual, a su vez, amplifica aún más la despolarización, provocando un tren de espigas. La corriente transitoria de potasio, de activación más lenta, ocurre más tardíamente, regulando las características del tren. Esto puede ocurrir en forma ocasional o periódica. La aplicación de un estímulo sinusoidal intracelular o sobre la superficie sensorial (p. ej., el movimiento de una retícula visual o táctil) provoca el disparo de breves trenes transitorios sincronizados con el flanco ascendente.

Esta situación es muy distinta a la situación despolarizada, en la cual dichas corrientes son nulas por inactivación (en el caso de las transitorias de Ca^{2+} y K^+) y por desactivación, en el caso de la corriente multicatiónica. Allí la célula se comporta como un seguidor lineal y la tasa de disparo sigue fielmente la entrada sensorial; a este modo de disparo se lo denomina tónico.

Los tres modos de disparo de las células relé se han correlacionado con distintos estados de activación cerebral. Mien-

tras que los trenes arrítmicos ocurren durante el sueño lento, los trenes rítmicos y el modo tónico suelen ocurrir en vigilia. Los trenes arrítmicos reflejan situaciones en las cuales la entrada sensorial a la corteza es bloqueada por los mecanismos de control antedichos.

En vigilia activa, el modo tónico parecería ser más apropiado para codificar con mayor precisión la intensidad de la entrada sensorial. Sin embargo, tiene como contraparte una menor relación señal-ruido que el modo en trenes. Este último podría actuar como «despertador» en situación de somnolencia o, en el caso de estímulos regulares, podría vehiculizar un doble código: la regularidad del estímulo codificada por la repetición de los trenes y sus características codificadas por la estructura temporal del tren.

Estas características de los núcleos talámicos así como la relación 9 a 1 de las fibras moduladoras sobre las comando ponen de manifiesto el importantísimo papel de la corteza cerebral en la selección de la entrada sensorial y la cualidad del código empleado.

Cortezas cerebrales primarias

Como se ha explicado en el capítulo 3, la corteza cerebral es un manto de tejido neural altamente especializado que cubre casi enteramente la superficie de los hemisferios cerebrales. Esta superficie no sigue la bóveda craneana en la cual el cerebro está contenido, sino que forma circunvoluciones o giros resultantes de plegamientos. Dichas circunvoluciones están aparentemente separadas por surcos o en algunos casos por cisuras que se utilizan comúnmente como referencia anatómica.

El concepto de corteza es una abstracción que abarca diferentes regiones del manto telencefálico que comparten como característica su organización en estratos celulares y, hasta cierto punto, la organización circuital intracortical. En la corteza se describen en general seis capas por la distribución de los somas neuronales y la estructura de las capas de fibras. En distintas regiones tiene distinto espesor y la composición y la distribución celular tienen características peculiares.

Las cortezas sensoriales primarias se caracterizan por la riqueza en células granulares. La entrada talámica proyecta sobre éstas a nivel de la cuarta capa contando desde la superficie (capa IV). Allí los axones de las células talámicas proyectan sobre células estrelladas cuyos campos receptivos son similares a los de las neuronas talámicas en registro con ellas. Las principales células de salida cortical ocurren en las dos capas más profundas. La capa V contiene las células piramidales que proyectan sobre otras regiones de la corteza cerebral. Los axones de la capa más profunda (capa VI) modulan indirectamente la aferencia talámica cerrando el bucle tálamo-corticotalámico y directamente controlan la entrada a través de colaterales que hacen sinapsis sobre las células de entrada corticales ubicadas en la capa IV. Así, cada porción de corteza ejerce un doble control sobre la entrada sensorial que la comanda.

Sobre las células de las capas profundas proyectan *neuronas de axón corto*, cuyo soma está ubicado principalmente en las capas II y III. Entre ellas destacan las *células en cesta*, cuyo axón ramifica en forma de cesto sobre el soma de varias neuronas piramidales, y las *células en candelabro* descritas por Szentagotai, cuyo axón se ramifica y busca los segmentos iniciales de las células piramidales de la capa V. La naturaleza GABA-érgica de estas últimas hizo pensar que su papel funcional era inhibitorio, dado que su terminación a nivel del segmento inicial del axón las situaba en la mejor posición para regular la salida celular, como ocurre con la proyección de las células en cesto sobre el axón de las células de Purkinje en el cerebelo. Experimentos recientes con registro simultáneo de dos neuronas en trozos de corteza humana proveniente de intervenciones quirúrgicas han demostrado todo lo contrario.

Las propiedades estructurales del axón de las células piramidales de dichos pacientes permiten que las células en candelabro activen un gran número de células piramidales por acción GABA-érgica. El mecanismo de activación está relacionado con la presencia de un potencial de equilibrio por encima del nivel crítico de disparo del axón para el canal GABA-érgico que caracteriza a estas sinapsis.

Organización modular y plasticidad estructural de las cortezas primarias

Promediando el siglo XX se pudo establecer que las cortezas primarias tienen como característica común la modularidad. Dicho concepto fue introducido por Rafael Lorente de No, quien postuló la existencia de cilindros virtuales de orientación radial, centrados en una fibra talamocortical como eje, dentro de los cuales están representados en forma organizada todos los elementos celulares que componen la corteza cerebral. Llamó a estas regiones *unidades elementales de operación cortical*. Años después, Szentagotai desafió la propuesta de Lorente de No de que el eje de la columna cortical se organiza en torno a la aferencia talámica y postuló que la columna se organiza en torno a las aferencias corticocorticales. Probablemente, diferencias en la región y especie exploradas por ambos autores de corteza puedan explicar esta aparente contradicción.

> Von Economo distingue cinco tipos de corteza de acuerdo con sus características citoarquitectónicas y la distribución de las neuronas granulares y piramidales (dos tipos celulares más importantes de la corteza). En los extremos de esta escala están las cortezas heterotípicas, denominadas *corteza agranular* y *coniocorteza*. En la *corteza agranular* las capas II y IV están muy poco desarrolladas o ausentes a expensas de hiperdesarrollo de las capas III y V. Esta corteza se encuentra en la región prerrolándica y en la cara medial del hemisferio se extiende sobre la parte rostral de la circunvolución cingulada. Las masivas proyecciones corticobulbares y corticoespinales de las células piramidales involucradas en el control motor han llevado a considerar al tipo *agranular* como el prototipo de corteza motora. En la *coniocorteza* ocurre lo contrario: las capas II y IV están muy desarrolladas a expensas de las capas III y V. Esta corteza se encuentra en la región retrorrolándica (corteza primaria somatosensitiva), en la corteza auditiva, y alcanza su máxima expresión en la corteza visual primaria, donde la capa IV está subdividida dándole a la misma un aspecto estriado. Los tipos 2 a 4, denominados homotípicos, tienen perfiles intermedios.

A mediados del siglo XX, Mountcastle analizó la organización funcional de la corteza somatosensitiva del gato utilizando microelectrodos para registrar la actividad de células individuales. Durante las penetraciones perpendiculares a la superficie de la corteza, observó que las células respondían a la estimulación de un tipo particular de receptores sensoriales y poseían campos receptivos similares en toda la profundidad de la corteza. Esto llevó a Mountcastle a postular, de acuerdo con el concepto introducido por Lorente, la «existencia de una unidad elemental de organización en la corteza somatosensitiva», que denominó *columna*.

Los estudios fisiológicos y anatómicos de Hubel y Wiesel que siguieron al análisis de Montcastle confirmaron la estructura columnar en la corteza visual, pero advirtieron sobre la multiplicidad de organización de dichas unidades (v. Material web. Enlaces de interés. Corteza visual. Conferencias, vídeo Youtube y página web por Hubel Wiessel). Es así que en la corteza estriada pueden describirse tres tipos de columnas: *a)* las columnas de orientación, definidas por la capacidad de respuesta a señales visuales alineadas espacialmente sobre la retina; este tipo de columna constituye un tipo de filtro particular que permite extraer rasgos espaciales en el estímulo visual; *b)* las columnas de dominancia ocular, definidas por la capacidad de respuesta relativa a señales visuales provenientes de uno y otro ojo, y *c)* los denominados «*blobs*», vinculados con el procesamiento de color.

Como se ha visto en el capítulo 3, es necesario tener presente que existen tantas cortezas primarias como requerimientos de procesamiento sensorial, grado de desarrollo ontogénico y nivel evolutivo en la escala zoológica. La corteza en barriles de los roedores y la corteza visual primaria de los primates a menudo se citan como paradigmas arquetípicos de estructuras columnares. No obstante, puede afirmarse con Jones que «estas dos estructuras representan puntos terminales en la evolución de los dos órdenes, uno de los cuales huele y tantea táctilmente su camino [...] y el otro extrae una riqueza extraordinaria del detalle visual de su medio ambiente», que le permite reconstruir –casi «de un saque»– la estructura tridimensional del espacio en el cual se mueve. Lo que permanece común a todas las formas de corteza cerebral es el concepto de filtro local introducido por Lorente de No. Estos filtros no están completamente determinados por la información génica, sino que completan su estructura durante el desarrollo posnatal e incluso después de «fijados» son pasibles de sufrir remodelación en condiciones normales, patológicas o inducidas por drogas como la fluoxetina.

Por último, pero de suma importancia, debe destacarse la existencia de períodos críticos en el desarrollo posnatal temprano, durante los cuales los filtros corticales se «sintonizan» a la estructura estadística de las señales a la cual el sujeto está expuesto. Se ha descrito que personas criadas en ambientes urbanos presentan mayor capacidad de discriminación de bordes verticales que las criadas en ambientes rurales. Como corolario clínico, es de fundamental importancia la corrección quirúrgica precoz de las cataratas congénitas que causan, por pérdida de la nitidez de las imágenes visuales, una homogeneización estadística de los estímulos visuales. Se pierde entonces el comando externo esencial para la construcción de los filtros neurales adecuados para procesar la realidad visual humana.

DE LA SENSACIÓN A LA PERCEPCIÓN

Hasta ahora se ha mostrado cómo los canales de interacción sensorial con la realidad son múltiples, no son exclusivamente receptivos, y tienen peculiaridades dependientes de la forma energética que media en el intercambio, de la capacidad de filtrado de los mecanismos prerreceptoriales y receptoriales y de la divergencia y convergencia de señales a nivel central.

El proceso de filtrado y convergencia es sintético, en tanto la convergencia y el filtrado determinan la reducción de las dimensiones potenciales del estímulo. Dicha síntesis tiende a realizarse en paralelo y en más de una forma en múltiples estructuras con objetivos distintos. Como se explica en el capítulo 10, una misma imagen visual en la retina desencadena la actividad de las vías geniculoestriada y pulvinar-extraestriada, desencadena el reflejo fotomotor y colabora en el control del ritmo circadiano. Como se explica en el capítulo 11, la vía auditiva se divide tempranamente en dos: una que a través de la síntesis de la información bilateral permite la decodificación de la ubicación de la fuente sonora, y otra en la cual la riqueza tonal del sonido estructura su decodificación armónica. Como se describe en detalle en el capítulo 12, la sensación cutánea, ya separada en distintas submodalidades por las características de la portadora (estímulos térmico y mecánico en el hombre, esta última con varias submodalidades), se organiza en tres grandes vías de tráfico de información con características distintas (gangliobulbotalámica, ganglioespinorreticulotalámica y ganglioespinocerebelosa).

En los distintos sistemas existen vías lentas y rápidas. Las lentas están usualmente asociados con la presencia de neuronas más pequeñas y axones más finos (vías parvocelulares) que presentan alto grano espacial, variedad de cualidades y sensibilidad algo más pobre. Las rápidas están dotadas de neuronas grandes con axones de mayor diámetro y distancia internodal, y llevan la información rápidamente. Sacrifican grano y variedad en aras de la sensibilidad y, por su velocidad de respuesta, permiten la integración rápida de los cambios temporales con la consiguiente eficiencia en el control sensoriomotor y la percepción del movimiento.

Dicha síntesis también permite construir rasgos que no están en la escena, ni en el objeto, sino que son la consecuencia de la extracción de un aspecto de la información de la escena (v. Material web. Enlaces de interés. Corteza visual. Conferencias, vídeo Youtube y página web por Hubel Wiessel). Una neurona de la corteza es capaz de responder a una banda con una orientación particular respecto al plano sagital del ojo, o varias son capaces de segmentar bordes (es decir, detectar transiciones bruscas de intensidad o contraste de longitudes de onda) perdiendo otros elementos y renunciando a responder a otros aspectos del estímulo. Por esta razón, la segregación de corrientes de información es también un proceso analítico que requiere una nueva síntesis en el plano perceptivo.

Esa realidad «pluriversal», que resulta de la representación en forma fragmentada de distintos aspectos de la interacción entre el individuo y el medio, es percibida por los seres humanos como un único e indisoluble flujo de información, que se conoce introspectivamente como «*universo*» consciente.

¡ El mundo es percibido como un todo unificado que ocurre en un presente sincrónico, pero la corteza en sus áreas primarias representa imágenes parciales y restringidas a modalidades sensoriales y a veces a algunos rasgos extraídos por distintas regiones se decodifican a destiempo.

Color, tono, olor, forma, posición relativa al cuerpo y relativa al espacio exterior y movimientos relativos al cuerpo y al espacio están fragmentariamente representados en distintas áreas corticales.

La descripción de cómo se pasa del «pluriverso» cortical al «universo» de la conciencia humana es uno de los desafíos más interesantes de la neurociencia contemporánea. Sin perjuicio del tratamiento más exhaustivo de este tema en otros capítulos de esta obra, las secciones finales de éste se centran parcialmente en ejemplos de enlace entre la actividad sensorial y la construcción perceptiva: el reconocimiento de rasgos y la búsqueda activa del percepto.

Reconocimiento de rasgos

La dialéctica del conocimiento sobre este punto reconoce dos hipótesis extremas sobre codificación de perceptos. Una, históricamente derivada del dualismo cartesiano, llega a través de la propuesta de W. James de neuronas «pontificias». La otra deriva de la hipótesis de Young sobre la codificación del color y llega a través de la propuesta de Sherrington de «democracia» neuronal. Esta última pretende que la representación conceptual es un emergente de la actividad de todas las neuronas cerebrales.

En el momento actual el punto de equilibrio de dicho par conceptual consiste en la existencia de redes basadas en representaciones explícitas de conceptos más allá de la modalidad sensorial (neuronas cardinales, gnósticas o *grandmother cells*); es decir, existirían «aristocracias» neuronales de cuya cooperación o competencia (sesgada por la actividad ejecutiva, motora, sensorial o emocional) podría resultar el comportamiento perceptivo y, por lo tanto, cognitivo del individuo. Dicha idea, posteriormente desarrollada por Konorski, se origina en la idea de *bug detector* propuesta por Barlow y verificada por Lettvin et al. (1959) en la retina de la rana. Esta teoría propone que existen redes neuronales en las cuales hay células que como propiedad emergente disparan específicamente ante un estímulo de cualquier modalidad (inclusive estímulos endógenos generados por la evocación mnésica o la imaginación), siempre que dicho estímulo tenga como característica un conjunto mínimo de rasgos específicos de un objeto.

Tal vez el ejemplo más claro de evaluación e integración de rasgos corresponda a la identificación de caras. El hecho de que el cerebro adulto está cableado para esta tarea fue reconocido y explotado artísticamente por el pintor italiano Giuseppe Arcimboldo hace más de 500 años (Fig. 9-5). Estudios de casos clínicos y experimentos realizados con técnicas de imagen funcional y electrofisiología muestran que la implementación de dichas tareas se realiza en áreas corticales específicas. La percepción de caras es afectada por las lesiones cerebrales de la corteza temporooccipital. Los estudios por

Figura 9-5. Reproducción del Hortelano por G. Arcimboldo (1527-1593). El lector podrá encontrar al hortelano que cultivó estas verduras volteando la página. Este maravilloso ejemplo, además de mostrar la selectividad del cerebro humano para la construcción de caras a partir de estímulos apropiados, muestra cómo la intuición artística muchas veces precede varias centurias el desarrollo del conocimiento científico.

imagen distinguen tres áreas específicas: circunvolución occipital inferior, donde se realizaría la integración temprana de los rasgos faciales, en particular los ojos y la boca; el surco temporal superior, involucrado en el procesamiento de los aspectos variantes de la cara, y la circunvolución fusiforme lateral, involucrada en el procesamiento de los aspectos invariantes de la cara.

Los registros de actividad neuronal unitaria en primates no humanos confirman la observación de Arcimboldo de que las imágenes de ojos y boca ubicadas en cierto arreglo geométrico son los elementos más importantes en el determinismo perceptivo visual de una cara y subrayan la necesidad de evaluación de la especialidad de dichos rasgos en la construcción del percepto.

La existencia de múltiples regiones que participan en la percepción de caras puesta de manifiesto por la clínica neurológica, con técnicas de imagen y los estudios animales es coherente con los estudios de potenciales corticales evocados realizados en pacientes epilépticos estudiados por corticografía previamente al tratamiento quirúrgico de su foco epiléptico por un equipo multidisciplinario de la Universidad de Yale.

Este grupo describe tres tipos de respuestas específicas de la percepción de la cara: en la corteza occipitotemporal ventral, en la circunvolución temporal media y en la corteza tem-

poral ventral anterior que ocurren en sucesión durante los primeros 400 ms después del estímulo. Estos datos sugieren una progresión del tráfico de información semántica hacia el polo temporal, progresión que, como se verá, implica integración multimodal y de expectativas cognitivas.

La presencia de regiones específicas de la corteza para integrar rasgos locales no invalida la participación e integración de otras regiones en el análisis de dichas imágenes. Algunos pacientes con una lesión occipital bilateral pero con la corteza parietal intacta son capaces de tocar una fuente de luz, aunque son incapaces de percibirla como un objeto. Más aún, estos pacientes son capaces de decodificar la longitud de onda (es decir, el color) y señalar la trayectoria de dos fuentes que se mueven en el mismo hemicampo visual. Esto implica que la información llega a través de la vía extraestriada a la corteza parietal y proyecta sobre el lóbulo temporal, donde ocurre la fusión de rasgos. Sin embargo, las señales que llevan los rasgos espaciales de la imagen están amputadas como consecuencia de la lesión de la corteza estriada. Por ende, el paciente está imposibilitado de reconocer la forma del objeto.

La construcción del concepto tampoco es inmediata a la posibilidad de reconstrucción de la imagen a través del dibujo. Es así que en las llamadas *agnosias visuales asociativas* (o «ceguera del alma», de acuerdo con Lissauer) el paciente es capaz de discriminar un objeto de otros, de reproducir su imagen mediante el dibujo y de describirla con palabras, así como es capaz de describir sus componentes (p. ej., «un objeto con cuatro patas») y utilizarlo apropiadamente, pero es incapaz de reconocerlo como entidad. Por otra parte, es capaz de reconocer el mismo objeto (p. ej., un pájaro por su canto, un reloj por sus campanadas) utilizando en forma aislada, o asociada al estímulo visual, otra modalidad sensorial.

> La integración espacial de rasgos está necesariamente referida a un contexto que provee al sujeto de claves sobre las coordenadas espaciales del entorno del objeto percibido, a veces en forma absoluta y otras con relación al agente perceptivo.

En efecto, el reconocimiento de una cara en la escena, como lo describe magistralmente Arcimboldo, es dependiente de la percepción de la vertical y ésta, a su vez, depende de integración multisensorial (visual, vestibular y somatosensitiva). El arte, que muchas veces precede al conocimiento científico, muestra cómo la percepción de la vertical, la construcción de sistemas de coordenadas alocéntricas relacionados entre sí y la ubicación del agente sensorial con relación a ellos son esenciales para la construcción de un universo cognitivo.

Estudios psicofísicos y por imagen confirman que la inversión deteriora agudamente el reconocimiento de caras. La intensidad de la señal evocada en la circunvolución fusiforme se redujo por la inversión «patas arriba». De modo interesante, este efecto fue muy pequeño e inconstante en aquellos individuos que fueron instruidos a atender a la aparición de una cara en el estímulo. Esto ha llevado a concluir que la circunvolución fusiforme responde a caras *per se*, más que a los rasgos visuales, lo que confirma –por un lado– la hipótesis de zonas «gnósicas» y –por otro– la importancia de la interacción de las redes de representación conceptual con las redes de representación espacial.

Finalmente, y en la misma dirección conceptual, los estudios de Quian Quiroga et al. de neuronas individuales del lóbulo temporal de pacientes epilépticos parecerían confirmar la existencia de neuronas «gnósicas» que responden selectivamente a imágenes de caras y objetos.

Por otra parte, un subconjunto de estas neuronas en la región medial del lóbulo temporal responde preferentemente a signos que representan visualmente al individuo, es decir, fotos, direcciones, objetos característicos o a series de letras que representan su nombre o función. Estos resultados claramente no verifican las hipótesis extremas y sugieren la existencia de un código explícito y ralamente distribuido de los invariantes conceptuales de las imágenes visuales.

Esta representación de abstracciones no vinculadas con una modalidad sensorial ocurre en paralelo y en forma similar en otro grupo de neuronas que integran información espacial. Estas neuronas, inicialmente descritas como «*place cells*» en el hipocampo de los roedores, y más tarde confirmadas en seres humanos, predominantemente disparan si el agente sensorial se mueve a través de una región del entorno espacial previamente conocida (v. cap. 17).

Integrar es hacer un todo con las partes, es ir y volver

Sea innata o aprendida a través de la identificación de patrones estadísticamente asociados con la probabilidad de una decisión conductual, parece claro que la percepción consciente ocurre en forma global y que la percepción de los detalles y su exploración ocurre *a posteriori* de elaborar una «hipótesis perceptiva de trabajo». Kourtzi y Connor proponen que a través de la identificación de dichas asociaciones estadísticas el cerebro aprende la relevancia conductual de algunos rasgos e incrementa su peso en la elaboración de un percepto cuando el individuo realiza una tarea en un contexto determinado. Esta concepción se relaciona con la *teoría de la jerarquía reversa* de Hochstein y Ahissar. Estos autores proponen que el procesamiento a lo largo de las vías sensoriocognitivas anterógradas es automático e implícito, mientras que la percepción consciente comienza en el punto jerárquico más alto y proyecta retrógradamente hacia la periferia refinando el percepto. La teoría de la jerarquía reversa puede explicar una variedad de fenómenos congruentes con la reestructuración de las propiedades de los filtros tempranos de acuerdo con las expectativas cognitivas emergentes del procesamiento de estímulos pasados en centros superiores.

Este refinamiento perceptivo no excluye, sino que acompaña, conductas globales del individuo en las cuales la actividad motora servil a los sistemas sensoriales es esencial. Los clásicos estudios de Yarbus y la conocida imagen biestable pato-conejo y algunos de los admirables dibujos de Escher muestran que para la elaboración del percepto visual es esencial la exploración visual de la imagen y la integración temporal del flujo visual (v. Material web. Enlaces de interés. Página oficial de Escher, y Enlaces de interés. Ilusión pato-conejo).

En el caso del reconocimiento de caras existe un patrón de exploración característico. Éste sin duda es importante para la

elaboración del percepto, y su estudio puede ser utilizado como elemento objetivo de jerarquización de los rasgos seleccionados para la identificación visual de una cara. El predominio de la observación de los ojos, la boca y el contorno en la exploración visual es coincidente con la importancia de estos elementos en la actividad electrofisiológica neuronal en la corteza inferotemporal durante el reconocimiento facial.

Dichos estudios de actividad oculomotora también muestran que la conducta de búsqueda de información implica diversos patrones de exploración dependientes de la jerarquía informática y de la expectativa espacial de los signos buscados (v. Material web. Enlaces de interés. Clásicos experimentos de Yarbus sobre observación de una figura). Es así que cuando al sujeto se le pregunta cómo están vestidos los personajes representados en un cuadro, el patrón de exploración consiste en una alta densidad de puntos de fijación en las cinturas escapular y pelviana y en las extremidades de cada personaje. Contrariamente, cuando la pregunta es sobre la edad los puntos de fijación son predominantes en los rostros. Estos experimentos también muestran la importancia de la indemnidad de la corteza frontal en la organización de la búsqueda perceptiva, dado que pacientes con lesiones frontales muestran una búsqueda errática a través de la figura.

Además de las áreas frontales que definen y controlan el plan motor de exploración visual y su corrección de acuerdo con los hallazgos, existen otras dos áreas corticales de suma importancia para la organización del percepto visual: las áreas oculomotoras frontales (responsables de la direccionalidad de la mirada en los movimientos sacádicos) y los lóbulos parietales (involucrados no sólo en el seguimiento lento de estímulos visuales, sino además en la jerarquización atencional del objeto observado).

El *síndrome de Balint*, caracterizado desde el punto de vista clínico por la tríada simultagnosia, «parálisis psíquica de la mirada» y ataxia óptica, pone de manifiesto no ya la importancia de la planificación de la mirada, sino la función de la mirada misma en la construcción del percepto visual. Las lesiones occipitoparietales múltiples extensas y bilaterales que se asocian con este síndrome subrayan el papel de los lóbulos parietales en la organización de la mirada.

Simultagnosia es una afección perceptiva en la cual el individuo es incapaz de ver la escena como un todo. El paciente es capaz de reconocer cada componente en la escena una vez que es capaz de fijar la mirada sobre dicho componente.

La imposibilidad de guiar los movimientos oculares a otra posición, descrita por Balint como «parálisis psíquica de la mirada» impide explorar la escena e integrar sus componentes en un todo armónico. La integración de rasgos para formar un todo puede realizarse en los pacientes con síndrome de Balint si las características que deben ser conjuntadas comparten un espacio reducido, pero si el paciente debe integrar señales provenientes de regiones distantes en el espacio le es imposible adjudicarlas a partes de un mismo objeto.

De forma asociada a esta apraxia oculomotora, el paciente es incapaz de transferir la información espacial obtenida a través del canal visual al somatomotor y, por lo tanto, le es imposible o muy dificultoso guiar el movimiento de su mano con claves visuales, mostrando por lo tanto movimientos aparentemente no coordinados (ataxia) por el déficit de realimentación visual. Es de destacar y de importancia diagnóstica y terapéutica que el efecto opuesto no se cumple, es decir, el paciente puede aprender a seguir visualmente la posición de su mano utilizando claves somatosensitivas, lo cual puede contribuir a paliar el déficit. En estas circunstancias, el telesentido y el sentido háptico cambian de roles; el individuo se comporta como un ciego, explora «tanteando» y, si puede «enganchar» la mirada a la mano, puede circunstancialmente explorar los detalles locales del objeto ubicado por el tacto utilizando la visión.

Es interesante comparar que, mientras en la lesión frontal la búsqueda es errática, causando grandes incrementos de los tiempos de exploración visual por falta de planificación (es decir, se trataría en sentido lato de una apraxia ideatoria), en la parálisis psíquica de la mirada, la fijación en un determinado objeto ocurre solamente cuando el objeto ingresa y permanece durante un tiempo en una estrecha ventana receptiva.

Nada tiene sentido sin afecto

Estos síndromes muestran la importancia de la exploración activa para la integración de las partes en un todo coherente. En dicha síntesis perceptiva todo objeto (y mucho más si éste es un animal o una persona) evoca una reacción afectiva. El raro pero ilustrativo *síndrome de Capgras* (o «ilusión de los dobles») muestra que los pacientes con lesiones periamigdalinas pueden tener delirios causados por la desconexión cognitivo-afectiva. Capgras informó el caso de una mujer de 74 años que afirmaba que su esposo había sido remplazado por un extraño. La paciente reconocía con facilidad a todos sus familiares, excepto a su esposo, dado que su imagen visual «se había desconectado» de su valor afectivo.

Estudios recientes muestran que dicho delirio no ocurre si la persona no reconocida afectivamente se comunica con el paciente solamente en forma auditiva (p. ej., por teléfono). Hirstein y Ramachandran sugieren que dicho síndrome se debe a la desconexión de la circunvolución fusiforme con el complejo amigdalino.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Adrian E D, Umrath K. The impulse discharge from the Pacinian corpuscle. J Physiol 1929;68:139-54.

Allison T, GinterH, McCarthy G et al. Face recognition in the human extrastriate cortex. J Neurophysiol 1994;71:821-5.

Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. I: potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. Cereb Cortex 1999;9:415-30.

Balint R. Seelenlahmung des «Schauens», optische Ataxie, raumliche storung der aufmerksamkeit. Monatsschr Psychiatr Neurol 1909;25:51-81 (Traducción al inglés por Monica Harvey; Cogn Neuropsychol 1995;12:265-81).

Barkat TR, Polley DB, Hensch TK. A critical period for auditory thalamocortical connectivity. Nat Neurosci 2011;9:1189-94.

Barlow HB. Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? Perception 1972;1:371-94.

Bell CC. An efference copy which is modified by reafferent input. Science 1981;214:450-3.

Bell CC, Caputi A, Grant K, Serrier J. Storage of a sensory pattern by anti-Hebbian synaptic plasticity in an electric fish. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:4650-4.

Bell CC, Grant K. Corollary discharge inhibition and preservation of temporal information in a sensory nucleus of mormyrid electric fish. J Neurosci 1989;9:1029-44.

Bentin S, Allison T, Puce A et al. Electrophysiological studies of face perception in humans. J Cogn Neurosci 1996;8:551-65.

Bracho H, Budelli R. The generation of resting membrane potentials in an inner ear hair cell system. J Physiol 1978; 281:445-65.

Bryant HL, Segundo JP. Spike initiation by transmembrane current: a White-noise analysis. J Physiol 1976;260:279-314.

Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-87.

Budelli R, Macadar O. Statoacoustic properties of utricular afferents. J Neurophysiol 1979; 42:1479-93.

Chen F, Zha D, Fridberger A et al. A differentially amplified motion in the ear for near-threshold sound detection. Nat Neurosci 2011;14:770-4.

Davis H. Some principles of sensory receptor action. Physiol Rev 1961;41:391-416.

Eatock RA, Songer JE. Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals. Annu Rev Neurosci 2011;34:501-34.

Fournier J, Monier C, Pananceau M, Frégnac Y. Adaptation of the simple or complex nature of V1 receptive fields to visual statistics. Nat Neurosci 2011;14:1053-60.

Frégnac Y, Shulz D, Thorpe S, Bienenstock E. A cellular analogue of visual cortical plasticity. Nature 1988;333:367-70.

Girshick AR, Landy MS, Simoncelli EP. Cardinal rules: visual orientation perception reflects knowledge of environmental statistics. Nat Neurosci 2011;14:926-32.

Granit R. Aspects of excitation and inhibition in the retina. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1952;140:191-9.

Hartline HK, Ratliff F. Spatial summation of inhibitory influences in the eye of Limulus, and the mutual interaction of receptor units. J Gen Physiol 1958;41:1049-66.

Hirstein W, Ramachandran VS. Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. Proc Biol Sci 1997;1380:437-44.

Hoffer JA, Caputi AA, Pose IE, Griffiths RI. Roles of muscle activity and load on the relationship between muscle spindle length and whole muscle length in the freely walking cat. Prog Brain Res 1989;80:75-85.

Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 1962;160:106-54.

Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. J Physiol 1959;148:574-91.

Hudspeth AJ, Corey DP. Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:2407-11.

Jeffress LA. A place theory of sound localization. J Comp Physiol Psychol 1948;41:35-9.

Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J Neurosci 1997;17:4302-11.

Konorski J. Some new ideas concerning the physiological mechanisms of perception. Acta Biol Exp 1967;27:147-61.

Kuffler SW. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 1953;16:37-68.

Lettvin JY, Maturana HR, McCulloch WS, Pitts WH. What the frog's eye tells the frog's brain. Proc Inst Radio Eng NY 1959;47:1940-51.

Lettvin JY, Platt JR, Wald G, Brown KT. General discussion: early receptor potential. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1965;30:501-4.

Lissmann HW, Machin KE. The mechanism of object location in Gymnarchus Niloticus and similar fish. J Exp Biol 1958;35:451-86.

Loewenstein WR, Terzuolo CA, Washizu Y. Separation of transducer and impulse generating process in sensory receptors. Science 1963;142:1180-1.

Lorente de No R. La corteza cerebral del ratón (primera contribución a corteza acústica). Trab Lab Invest Biol Univ Madrid 1922;20:41-78.

Luo F, Wang Q, Kashani A, Yan J. Corticofugal modulation of initial sound processing in the brain. J Neurosci 2008;28:11615-621.

Luria AR, Karpov BA, Yarbus AL. Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes. Cortex 1966;2:202-12.

Malmierca MS, Leergaard TB, Bajo VM et al. Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. J. Neurosci 1998;18:10603-18.

Matthews BHC. The response of a muscle spindle during active contraction of a muscle. J Physiol 1931;72:153-74.

Matthews PBC, Stain RB. The regularity of primary and secondary muscle spindle afferent discharges. J Physiol 1969;202:59-82.

MountcastleVJ. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. J Neurophysiol 1957;20:408-34.

Mulders WH, Paolini AG, Needham K, Robertson D. Olivocochlear collaterals evoke excitatory effects in onset neurones of the rat cochlear nucleus. Hear Res 2003;176:113-21.

Mulders WH, Robertson D. Evidence for direct cortical innervation of medial olivocochlear neurones in rats Hear Res 2000;144:65-72.

Ota Y, Oliver DL, Dolan DF. Frequency-specific effects on cochlear responses during activation of the inferior colliculus in the Guinea pig. J Neurophysiol 2004;91:2385-93.

Peña JL, Konishi M. Auditory spatial receptive fields created by multiplication. Science 2000;29:249-52.

Puce A, Allison T, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. Cereb Cortex 1999;9:445-58.

Quian Quiroga R, Reddy L, Kreiman G et al. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. Nature 2005;435:1102-7.

Rentschler I, Treutwein B, Landis T. Dissociation of local and global processing in visual agnosia. Vis Res 1994;34:963-71.

Sanders MD, Warrington EK, Marshall J, Weiskrantz L. «Blindsight»: vision in a field defect. Lancet 1974;303:707-8.

Scates KW, Wood CL, Azeredo WJ. Inferior colliculus stimulation and changes in 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in the rat. Hear Res 1999;128:51-60.

Shannon CE. A mathematical theory of communication. Bell Syst Technic J 1948;27:379-423 y 623-56.

Shulz D, Sosnik R, Ego-Stengel V et al. A neuronal analogue of state-dependent learning. Nature 1999;403:549-53.

Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. J Comp Physiol Psych 1950; 43:482-9.

Stoerig P, Cowey A. Wavelength sensitivity in blindsight. Nature 1989;342:916-8.

Stoerig P, Cowey A. Blindsight in man and monkey. Brain 1997;120:535-59.

von Holst E, Mittelstaed H. Das reafferenzprinzip. Naturwesserschaften 1950;37:464-76.

Wald G. The chemistry of rod vision. Science 1951;113:287-91.

Wassle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. Physiol Rev 1991;71:447-80.

Revisiones

Ahissar M, Hochstein S. The reverse hierarchy theory of visual perceptual learning. Trends Cogn Sci 2004;8:457-64.

Angelaki D, Cullen K. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. Annu Rev Neurosci 2008;31:125-50.

Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. Brain Res Bull 2003;60:511-41.

Buck LB. The search for odorant receptors. Cell 2004;116(2 Suppl): S117-9.
Caputi AA. Contributions of electric fish to the understanding of sensory processing by reafferent systems. J Physiol Paris 2004;98:81-97.
Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. Annu Rev Neurosci 2011;34:569-99.
Field GD, Chichilnisky EJ. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. Annu Rev Neurosci 2007;30:1-30.
Fotowat H, Gabbiani F. Collision detection as a model for sensory-motor integration. Annu Rev Neurosci 2011;34:1-19.
Hudspeth AJ, Konishi M. Auditory neuroscience: development, transduction, and integration. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:11690-1.
Hudspeth AJ. Mechanical amplification of stimuli by hair cells. Curr Opin Neurobiol 1997;7:480-6.
Knudsen EI, Brainard MS. Creating a unified representation of visual and auditory space in the brain. Annu Rev Neurosci 1995;18:19-43.
Kourtzi Z, Connor CE. Neural representations for object perception: structure, category, and adaptive coding. Annu Rev Neurosci 2011;34:45-67.
Martin KA. A brief history of the «feature detector». Cereb Cortex 1994;4:1-7.
Madoz-Gúrpide A, Hillers-Rodríguez R. Capgras delusion: a review of aetiological theories. Rev Neurol 2010;50:420-30.
Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. Annu Rev Neurosci 2008;31:69-89.
Murthy VN. Olfactory maps in the brain. Annu Rev Neurosci 2011;34: 233-58.
Quian Quiroga R, Kreiman G, Koch C, Fried I. Sparse but not «grandmother-cell» coding in the medial temporal lobe. Trends Cogn Sci 2008;12:87-91.
Tatler BW, Wade NJ, Kwan H, Findlay JM, Velichkovsky BM. Yarbus, eye movements, and vision. i-Perception 2010;1:7-27.

Libros

Cover TM, Thomas JA. Elements of information theory. New York: John Wiley, 2006.
Douglas R, Markram H, Martin K. Neocortex. En: Shepherd GM. The synaptic organization of the brain. Cap. 12. Oxford: Oxford University Press, 2004.
Helmholtz H. On the sensations of tone. New York: Dover, 1954.
James W. The Principles of Psychology. New York: Henry Holt and Co, 1890.
Morgado I. Cómo percibimos el mundo. Barcelona: Ariel, 2012.
Murray-Sherman S, Guillery RW. Thalamus. En: Shepherd GM. The synaptic organization of the brain. Cap. 8. Oxford: Oxford University Press, 2004.
Palmer ES. Vision science: photons to phenomenology. Cambridge: MIT Press, 1999.
Platón: La República. Buenos Aires: Austral, 1954.
Ramachandran SV. A brief tour of human consciousness: from impostor poodles to purple numbers. New York: Pi Press, 2004.
Ramon y Cajal S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados: estudios sobre el plan estructural y composición histológica de los centros nerviosos adicionados de consideraciones fisiológicas fundadas en los nuevos descubrimientos. Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1899-1904.
von Békésy G. Experiments in hearing. New York: McGraw-Hill, 1960.
Ramón y Cajal S. The structure and connexions of neurons. En: Nobel Lectures, December 12, 1906. Physiology or Medicine 1901-1921. New York: Elsevier, 1967; p. 221-53.
Sherrington C. The integrative action of the nervous system. New Haven: Yale University Press, 1906.

Percepción visual

10

A. C. Pires, A. Vásquez Echeverría, A. Carboni Román y A. Maiche Marini

Resumen conceptual

- ✓ Hace muchos años que los seres humanos se interesan por el proceso de la visión. Como es obvio, uno comienza por intentar entender sus propios ojos dado que, cuando los cierra, algo cambia radicalmente en eso que se denomina visión. De esta manera, se descubre que el ojo produce una imagen del mundo pequeña e invertida en el fondo de cada uno de los globos oculares. Sin embargo, con ese descubrimiento no se avanza demasiado. Se está muy lejos de entender cabalmente el proceso de la visión si se piensa entenderlo a partir de la imagen retiniana.
- ✓ Es evidente que ninguna persona percibe esa imagen pequeña e invertida de lo que hay afuera. Tampoco suena razonable que haya un hombrecito dentro del cerebro que sea quien traduzca dicha imagen en una percepción. Por otro lado, si existiera dicho hombrecito: ¿Cómo haría él para ver a partir de dicha imagen? ¿Qué relación tiene esta imagen inicial con el percepto final que una persona tiene?
- ✓ En este capítulo se intenta explicar los procesos que permiten percibir el mundo. Se comenzará por intentar entender lo que sucede en los ojos, para adentrarse luego en los imbricados mecanismos que permiten convertir la luz reflejada en las retinas en la percepción actual que el hombre tiene del mundo. También se abordará la relación que existe entre la percepción y las acciones operadas en el mundo y cómo la capacidad de operar y la de percibir van surgiendo juntas ya desde la primera infancia (y seguramente, también desde antes). En definitiva, es de esperar que a lo largo de este capítulo el lector pueda comprender el recorrido que hace la luz desde que llega a nuestros ojos hasta que se convierte en ese fenómeno cotidiano por el cual vemos el mundo que vemos.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer los mecanismos y las estructuras involucradas en el proceso por el que la imagen generada en la retina se convierte en percepto.
- Comprender que todos los mecanismos implementados en el sistema visual para lograr percibir el mundo están orientados a garantizar la supervivencia a través de la obtención de información adecuada para manejarse en el entorno.
- Entender que las posibilidades del sistema para garantizar la supervivencia de los individuos surgen de la interacción de la biología con las características del mundo circundante.
- Conocer algunos aspectos clave del desarrollo perceptivo visual, los procesos innatos y adquiridos y las pautas para el estudio del sistema visual en la primera infancia.

INTRODUCCIÓN

Si el famoso Clark Kent viviera en un planeta de «Supermanes» (Krypton), no notaría sus superpoderes. De hecho, le parecería natural volar, doblar acero con sus manos y hasta sus «supercapacidades» sensoriales (visuales y auditivas) le parecerían algo trivial que no necesita de ninguna explicación. Algo de esto es lo que pasa cuando intentamos explicar cómo vemos. Abrimos los ojos y vemos. Resulta tan fácil y automático que tenemos la sensación de que es algo natural que no merece ninguna explicación. Sin embargo, nada más lejano a la realidad. El ser humano lleva años intentando comprender algunos de los mecanismos que conforman el complejo proceso por el cual ve el mundo. De hecho, aún no se sabe a ciencia cierta por qué vemos las cosas como las vemos, aunque sí se sabe que el modo en que las vemos no es el que el sentido común dice que deberíamos verlas.

Las fases iniciales del procesamiento visual son las más comprendidas. Se sabe que la luz genera un patrón de distribución de información en la retina que desencadena una reacción en los casi 100 millones de fotorreceptores de cada

ojo. Esto provoca que casi 1 millón de células ganglionares de cada retina envíen al cerebro cierta información coherente con el patrón de distribución de luz inicialmente recibido. Allí, en el cerebro, los más de 1.000 millones de células nerviosas que componen el sistema visual se encargarán de procesar esta información mediante diversos mecanismos para, finalmente, ver. Se conocen muchos detalles de estos intrincados mecanismos. Sin embargo, aún no puede responderse con exactitud la simple pregunta: ¿cómo vemos esa mesa?

Si se sabe que ese patrón de luz que estimula nuestras retinas cuando nuestros ojos apuntan hacia ese objeto iluminado que denominamos mesa es condición necesaria para que veamos una mesa. Sin embargo, la mera existencia de este patrón de estimulación no es suficiente para ver lo que vemos. Se necesita cierto conocimiento del mundo y de los objetos para completar el proceso perceptivo que permite comprender el mundo. De alguna manera, vemos también porque conocemos el mundo (y porque actuamos en él) y eso permite «encajar» ese patrón de información en un ambiente específico que «da sentido» a los objetos percibidos. Este «sentido» no implica necesariamente un elemento conceptual sino que, por lo general, refiere al nivel más operativo que indica qué es lo que se puede hacer con él (es lo que Gibson denominaba *affordances*).

Al mismo tiempo, las características específicas y las posibilidades que encierra el proceso de la visión están determinadas por las estructuras biológicas responsables de la codificación de las diferentes distribuciones de la luz. Sin duda, la neurobiología –y especialmente el conocimiento del funcionamiento en vivo del cerebro humano posibilitado por las técnicas de neuroimagen– constituyen un elemento central en las posibilidades de comprender el proceso de la visión. Es necesario conocer en profundidad las estructuras y los mecanismos implicados en las primeras fases de la transformación de la luz en señales eléctricas para poder entender el resultado obtenido en términos de percepción. Por ello, la interrelación de disciplinas como la neurobiología con la psicología e incluso la filosofía resulta imprescindible para avanzar en el conocimiento sobre la forma en que el ser humano percibe el mundo. Los psicólogos de la percepción suelen abordar estos problemas a través de experimentos, es decir, enfrentando a sujetos humanos a diferentes estímulos visuales y midiendo sus respuestas. De esta manera, y sobre la base del modelo de «caja negra», se aborda el problema desde fuera. La biología molecular y la fisiología aportan datos estructurales que permiten conocer los límites y las posibilidades del sistema perceptivo.

En este capítulo se intenta abordar el tema de la percepción desde una concepción integral en la que los resultados de investigaciones sobre las estructuras se funden con los resultados más fenoménicos para intentar comprender mejor cómo es que el ser humano ve lo que ve.

LOS PRIMEROS PASOS EN LA VISIÓN

La luz

La luz ha tenido un rol protagónico en la evolución de las especies. Los organismos biológicos han desarrollados mecanismos específicos para aprovecharla como fuente de energía y como fuente de información. Para el sistema perceptivo, por ejemplo, la luz constituye el elemento clave de desarrollo del sistema, seguramente debido a, por un lado, la abundancia de luz en el entorno y, por otro, a su rápido desplazamiento en el espacio. De este modo, la luz se constituye en una fuente de información casi inmediata y con mínimas pérdidas de información para los organismos biológicos.

En sentido amplio, la luz es una radiación electromagnética como los rayos infrarrojos o ultravioletas, por ejemplo (Fig. 10-1). La luz visible por el ojo humano, que es la que interesa a los fines de este capítulo, corresponde a las radiaciones que van entre los 390 nm y los 770 nm de longitud de onda (una pequeña parte de todo el espectro). Estas longitudes de onda se relacionan con los colores percibidos por el ojo humano. Aunque luego se profundizará en cómo es bien esta relación (v. ¿Cómo vemos los colores?, más adelante), podemos adelantar que las superficies que reflejan el azul, por ejemplo, reflejan luz con una longitud de onda más pequeña que aquellas que reflejan superficies rojas.

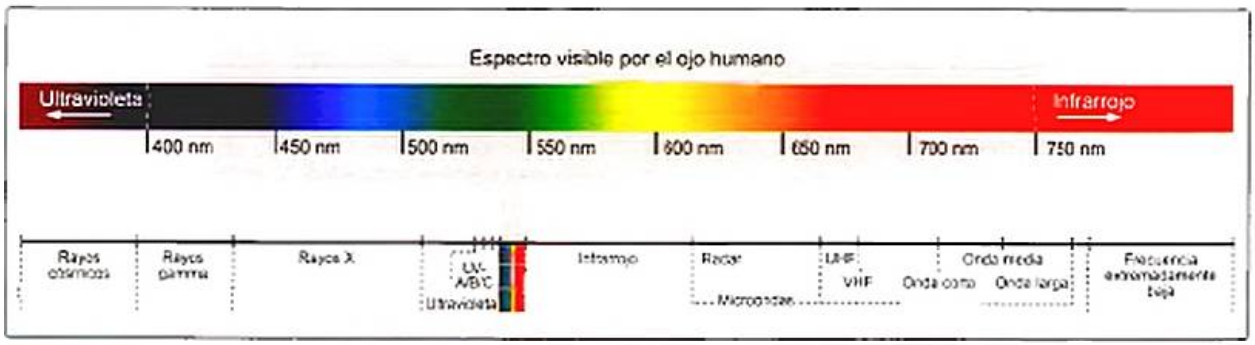


Figura 10-1. Luz visible o espectro electromagnético visible por el ojo humano. Apenas una pequeña parte de las longitudes de onda entre 380 y 760 nm (terahercios, THz) son detectadas por el ojo humano, que van respectivamente desde el violeta al rojo. Como se observa en la figura, los rayos ultravioletas están muy cerca de las menores longitudes de onda visibles por los seres humanos (380 nm), mientras que, en el lado opuesto, los rayos infrarrojos se siguen a las longitudes de onda más altas visibles por los seres humanos (760 nm). UHF: frecuencia ultraalta (*ultra high frequency*); UV: ultravioleta; UV-A/B/C: ultravioleta A, B y C; VHF: frecuencia muy alta (*very high frequency*).

Esta pequeña parte de radiación electromagnética que compone la luz visible permite al hombre ver los objetos que lo rodean. A través de las interacciones de absorción (por el material que constituye el objeto) y de refracción (la luz reflejada por el objeto), la luz permite conocer la presencia o ausencia de un objeto así como la estructura del objeto y su superficie.

> La *absorción* es la pérdida de la intensidad de una radiación al atravesar la materia. Los colores son reflejados por la luz blanca del sol, por lo que cuando un objeto es alcanzado por un haz de luz solar, absorbe todos los colores y refleja el color del espectro que corresponde a la onda emitida por el pigmento que posee en la superficie. La *refracción* es el cambio de dirección que sufren los rayos luminosos cuando pasan de un medio a otro con distinta densidad óptica. Esto se debe a que la velocidad de propagación de la luz es diferente según el medio por la que se trasmite. Esto es lo que sucede cuando la luz atraviesa los diferentes medios transparentes del ojo.

Según las propiedades de la superficie del objeto, éste reflejará menos o más cantidad de luz. Esto constituye la base física para la percepción del brillo. Por otro lado, la heterogeneidad de las superficies dará lugar a la percepción de la textura, y las diferentes composiciones espectrales de la luz constituyen la base física para la percepción del color. Se retomarán estos conceptos más adelante en este capítulo, al abordar la percepción del brillo, del color y de las texturas.

El ojo

El ojo es un órgano móvil situado en la parte frontal del cráneo. La movilidad de los ojos está dada por un sistema de músculos que permiten localizar y enfocar adecuadamente el objeto. Éstos se sujetan a una capa fina y dura que se conoce con el nombre de esclerótica (Fig. 10-2). La esclerótica es opaca y no deja atravesar la luz. Al contrario, la córnea –ubicada en la parte anterior del ojo– sí deja pasar la luz y es transparente. Por detrás de la córnea, separando la cámara anterior de la posterior, se encuentra el iris, que es la estructura que «da color a los ojos». El iris regula el tamaño de la pupila, variando su diámetro según la cantidad de luz que necesita el

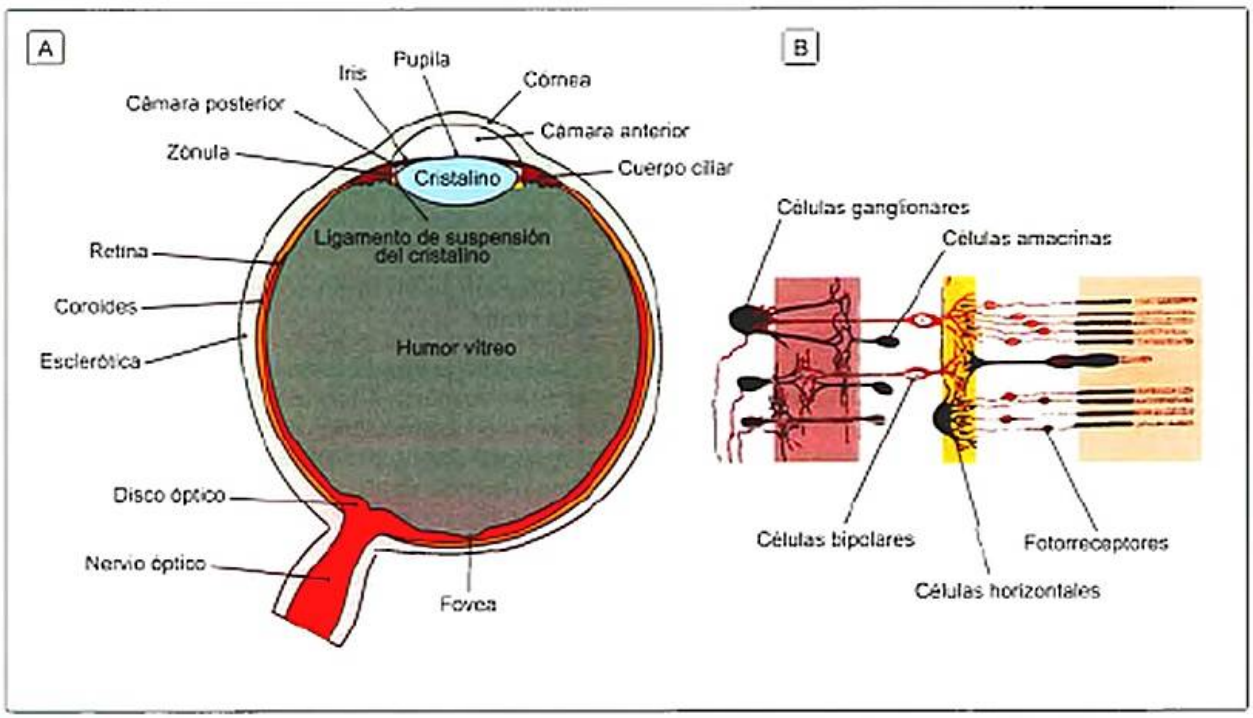


Figura 10-2. **A)** Sección del ojo humano en la que se muestran las diferentes estructuras del ojo. La capa externa del globo ocular incluye la membrana esclerótica (la «parte blanca del ojo») y, en la parte anterior, la córnea transparente. La capa media del globo ocular está compuesta por la membrana coroides, el tejido conjuntivo del cuerpo ciliar y el iris. Finalmente, la capa interna del globo ocular está constituida por la retina. Cuando la luz penetra en el ojo, a través de la pupila, atraviesa el cristalino y se proyecta de este modo, sobre la retina. Ahí es donde la luz se transformará a través de una serie de fenómenos químicos y eléctricos, siendo transformada en impulsos nerviosos enviados al cerebro por el nervio óptico. **B)** Ampliación simplificada de la zona de la retina. En la parte derecha de la figura se observan los fotorreceptores, los conos y bastones –estos últimos, más delgados que los bastones. Aquí comienza una serie de transformaciones químicas, las que luego incidirán en las siguientes células de la retina: amacrinas, bipolares y ganglionares. Son éstas últimas las que transmitirán la información al nervio óptico, que a su vez, enviará la información a las áreas superiores de la corteza visual.

ojo en cada momento. Así, cuando la pupila está dilatada para dejar entrar más luz, se habla de midriasis, mientras que cuando se contrae (para reducir la cantidad de luz que entra en el ojo) se habla de miosis. Este mecanismo es parte de los mecanismos que el sistema visual tiene a disposición para lidiar con un espectro muy extenso de variaciones de la luminancia. El sistema visual enfrenta un espectro de luz que va desde detecciones de luz muy débiles hasta intensidades que pueden dañar la retina. Estas intensidades mantienen una relación de 10.000.000.000 a 1, lo que hace que resulten prácticamente inabarcables por una misma estructura. Téngase en cuenta que la pupila en su máxima dilatación es sólo 16 veces mayor a su tamaño en su máximo de contracción.

> Si bien es cierto que el tamaño pupilar depende fundamentalmente de la luz ambiente, también existen otras situaciones en las que el tamaño de la pupila varía sin depender de la luz ambiente. Existe una muy prolífera línea de investigación que muestra la relación entre el tamaño pupilar y diferentes aspectos de la actividad mental, entre ellos, el atractivo físico o la excitación. Uno de los trabajos pioneros en esta línea fue el del psicólogo Eckhard Hess y su equipo en la universidad de Chicago. En 1965, en un artículo clásico, el propio Hess mostró que el tamaño pupilar está íntimamente ligado a la emoción. Asimismo, otros investigadores, apoyándose en estos resultados, han utilizado el tamaño pupilar para procedimientos de detección de mentiras (Lubow y Fein, 1996). Esto coincide con el dicho popular que establece que los ojos son el espejo del alma.

Una vez que la luz entra por la pupila, se encuentra con el cristalino: una lente biconvexa que es la estructura del ojo que permitirá enfocar los objetos sobre la retina. El cristalino altera su forma a través del músculo constrictor del cuerpo ciliar, de modo de permitir al ojo enfocar imágenes de objetos a diversas distancias mediante un mecanismo que se conoce con el nombre de acomodación. Una vez que la luz atraviesa el cristalino, se proyectará en la retina (finalmente) pasando a través del humor vítreo, que es una sustancia clara y gelatinosa que mantiene la tensión interna del ojo y le da su forma.

La acomodación es un mecanismo regulado a través de los músculos ciliares que permite enfocar la luz tanto cuando viene de objetos cercanos como cuando proviene de objetos lejanos. Mediante este mecanismo, el ser humano es capaz de estimar la distancia a la que se encuentra el objeto enfocado, pero sólo en el intervalo de 0 a 6 m. Para objetos más lejanos, la acomodación necesaria para lograr nitidez en la imagen es siempre la misma. Esto también ocurre con los objetivos de las cámaras fotográficas que suelen disponer de una misma posición para enfocar cualquier objeto en el intervalo de 6 m + ∞. La capacidad de acomodación suele verse disminuida a partir de los 45 años, ya que el cristalino comienza a perder flexibilidad. Este déficit se conoce con el nombre de presbicia (vista cansada).

La retina es la estructura en la que se localizan las células fotorreceptoras: los bastones y los conos que se ubican en la capa más posterior de la retina. Esto podría parecer *a priori* una contradicción en el diseño, ya que la luz debe atravesar varias capas de células antes de llegar a los fotorreceptores (v. la zona ampliada de la retina en la Fig. 10-2). Una razón que podría explicar esta disposición es la cantidad de energía que requiere el proceso de la transducción; es decir: el proceso por el cual los fotorreceptores convierten la luz en energía bioeléctrica entendible para el sistema nervioso. Esta energía debe ser provista por los vasos sanguíneos que se ubican en la parte más posterior del ojo. La segunda capa está compuesta por las células bipolares y horizontales que integran información de varios fotorreceptores específicos, y la tercera capa está constituida por las células ganglionares que integran la información de la segunda capa (células bipolares) y conforman mediante sus axones el nervio óptico con destino a la corteza. Para llevar la información visual a las diferentes estructuras involucradas en la visión, el nervio óptico debe atravesar todas las capas de células anteriores debido a esta disposición antes explicada. Específicamente, el nervio óptico sale por un punto que se conoce con el nombre de papila o disco óptico y que, justamente por permitir el paso del nervio, carece de fotorreceptores. Esto da lugar a un fenómeno perceptivo muy llamativo, que se conoce con el nombre de *punto ciego* y que se ilustrará más adelante.

> Cada modalidad sensorial proporciona al organismo la información derivada de una forma específica de energía crucial para poder desenvolverse en el nicho ecológico que ocupa la especie. En el caso del sistema visual, la energía estimular (luz) consiste en ondas electromagnéticas que atravesarán el ojo y modificarán la respuesta de los conos y bastones de la retina.

Distribución de los fotorreceptores en la retina

Si se piensa por un momento en la luz a la que un individuo está expuesto día a día, fácilmente se advertirá que existen diferentes intensidades y muchos cambios repentinos. Ya se mencionó que una parte de esta regulación se opera mediante la entrada de luz al globo a través de la miosis y la midriasis. Sin embargo, estos mecanismos no pueden ser suficientes para manejar diferencias tan grandes, necesitándose también la implicación de los fotorreceptores que, por su especificidad a diferentes intensidades de luz, constituyen en sí mismos un mecanismo de regulación. Los fotorreceptores se han especializado, a lo largo de la evolución, para responder como unidades neurales independientes a la energía que les llega. Así, los fotorreceptores pequeños y oscuros, los conos, son sensibles a fuertes intensidades de luz y, por lo tanto, presentan una mayor actividad durante el día *(visión fotópica)*. Al contrario, los bastones son más sensibles a una baja iluminación debido a que poseen mayor cantidad de fotopigmento (el componente biológico que tiene la capacidad de absorber luz). Por este motivo, los bastones son los responsables de la visión nocturna *(visión escotópica)*. Ambos, conos y bastones, operan también con intervalos intermedios de luz *(visión mesópica)*.

El funcionamiento de los fotorreceptores explica la experiencia que se tiene, por ejemplo, al entrar durante el día en una sala de cine oscura (porque la película ya ha empezado). En un primer momento no se ve nada, y unos minutos después ya es posible ver con más claridad la sala y sus objetos. Al entrar en la sala oscura los conos dejan de activarse. Por otro lado, los bastones que antes estuvieron expuestos a la luz del día y, por lo tanto, con sus fotopigmentos degradados, tardan ahora más tiempo en responder a la oscuridad. Hasta media hora puede necesitarse para que los bastones puedan volver a ser completamente funcionales.

Los conos pueden ser de tres tipos y por lo general se los denomina (erróneamente) por el tipo de fotopigmento que poseen. De hecho, los conos habitualmente denominados «conos azules» son aquellos cuyo fotopigmento es más sensible a la luz de onda corta; los «conos verdes» son los más sensibles a la luz de onda media, y los «conos rojos» son más sensibles a la luz de onda larga. Si bien no es correcto llamarlos por el color, ya que, en todo caso, el color es una propiedad derivada de la longitud de onda, por simplicidad aparecerán nombrados de esa manera también en este texto (y en muchos otros).

La existencia de tres fotopigmentos es la base de la teoría tricromática del color que se ampliará más adelante (v. ¿Cómo vemos los colores?). Esta teoría parte de la idea de que podemos componer todos los colores que somos capaces de percibir a partir de tres colores básicos. Los circuitos retinianos, que conectan los fotorreceptores con las neuronas ganglionares mediante otras neuronas intermediarias, van a definir los campos receptivos con oposición cromática centro-periferia, que es la base de la otra teoría del color acuñada por Hering. Si bien es un proceso complejo, éstos son los elementos que están en la base de la construcción perceptiva del color.

La proporción de bastones y conos en la retina es bastante despareja: se calcula que la retina tiene unos 120 millones de bastones y de 6 a 8 millones de conos (Fig. 10-3). A pesar de la inferior cantidad de conos, ya se ha mencionado que son de gran relevancia principalmente para la visión diurna. Se encuentran sobre todo en la fóvea, garantizando de esta manera la discriminación espacial y la detección de pequeños detalles en un objeto. Asimismo, los conos están muy implicados en la percepción de los colores (como ya se mencionó) y son los responsables de que se vean con nitidez aquellos objetos que se miran directamente, es decir, en la fóvea, área de la retina muy pequeña (1,2 mm de diámetro) donde se verifica mayor agudeza visual. Por otro lado, los bastones son más sensibles a la luz y no se encuentran localizados en la fóvea, sino en la periferia de la retina.

La ausencia total de bastones en la fóvea puede verificarse fácilmente si se mira alguna estrella de luminancia muy débil en el cielo. Extrañamente, se notará que desaparece cuando se mira con la fóvea, aunque reaparece en la periferia cercana a la fóvea.

El primer gran paso hacia la percepción visual empieza en los fotorreceptores. La fototransducción comienza cuando la luz modifica a una molécula de fotopigmento (molécula inmersa en las láminas de los fotorreceptores), haciendo variar el potencial de acción de la membrana de los fotorreceptores. De este modo, cuando la luz incide en los fotorreceptores, se produce una hiperpolarización de la membrana, reduciendo, de esta forma, la liberación de glutamato (neurotransmisor). Por el contrario, en ausencia de luz, los fotorreceptores liberan continuamente glutamato.

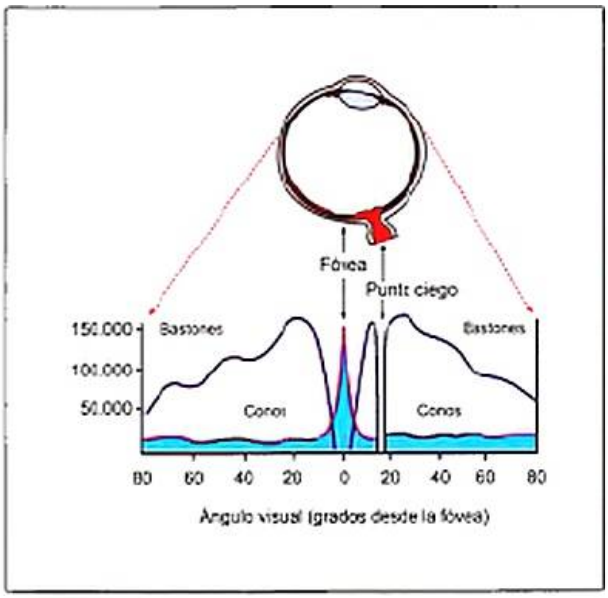


Figura 10-3. Distribución de conos y bastones a través de la retina. Nótese la alta densidad de conos en la fóvea (casi 150.000 conos/mm²) y la baja densidad, pero igualmente importante, de conos en la periferia (puede llegar a unos miles de conos/mm²).

El procesamiento de la información comienza con la transformación de la luz en señales eléctricas por parte de las células fotorreceptoras localizadas en la retina.

Procesamiento retiniano

Como ya se ha mencionado, en la retina se encuentran varios tipos de células dispuestas en tres capas. Del exterior al interior, se distinguen las células fotorreceptoras, las bipolares y las ganglionares. En la capa intermedia también se ubican las células horizontales y las amacrinas, que integran horizontalmente la información y son determinantes para la formación de los campos receptivos de las células ganglionares de la retina. De hecho, como se verá más adelante, estas células son las responsables de interacciones de suma importancia funcional, por ejemplo, el fenómeno de inhibición lateral.

Entonces, el circuito básico de la retina está compuesto por cinco tipos de células: fotorreceptores (conos y bastones), células bipolares, células horizontales, amacrinas y ganglionares. Los fotorreceptores se conectan a las células bipolares, y éstas, a las ganglionares. Las conexiones laterales a lo largo de la retina están protagonizadas por las células horizontales y por las

amacrinas. Las células horizontales conectan horizontalmente (como su nombre indica) con los fotorreceptores, mientras que las células amacrinas realizan conexiones horizontales con las células bipolares y ganglionares. En la figura 10-4 se representa una muestra de este patrón de conectividad.

Las células ganglionares son las primeras capaces de producir potenciales de acción y, además, lo hacen de forma espontánea. Esto quiere decir que si se registrara la actividad eléctrica de una célula ganglionar de la retina, incluso en condiciones de total oscuridad, se vería que está respondiendo en todo momento. Sin embargo, estas respuestas espontáneas son diferentes de las que se obtienen si se estimula específicamente con un punto luminoso en la parte del mundo que una neurona ganglionar codifica, es decir, en su campo receptivo.

> Es conveniente recordar el significado de campo receptivo. El campo receptivo es la parte del campo visual que detecta (o ve) una neurona del sistema visual; a esta zona tiene que llegar luz para que la neurona sea estimulada.

La mayoría de los campos receptivos de las neuronas ganglionares están conformados por dos círculos concéntricos con respuestas antagónicas. En el caso de las células ganglionares *on*, se excitan cuando la luz incide en el centro de su campo receptivo y se inhiben cuando la luz se proyecta en el anillo circundante o periferia (Fig. 10-5). De esta manera, cuando la luz incide directamente en el centro del campo receptivo de una neurona ganglionar *on*, la tasa de disparo aumenta, mientras que cuando el punto de luz se aleja de su centro, la tasa de disparo disminuye. Al contrario, las células *off* disminuyen su tasa de disparo cuando el centro es estimulado por la luz y aumentan su tasa si la estimulación ocurre en la periferia. Los cambios en las tasas de descarga de cualquiera de estas células ganglionares indican cambios en el estímulo.

> Cabe precisar que ni los bastones, ni los conos, ni las células horizontales, ni las bipolares producen o conducen potenciales de acción, sino tan sólo potenciales graduales locales que inducen una liberación gradual (analógica) de neurotransmisores. Esta codificación analógica confluye en las células ganglionares, en las que se concentra una gran cantidad de información (piense el lector que la información recogida por unos 120 millones de bastones y entre 6 y 8 millones de conos se condensa en tan sólo un millón de células ganglionares).

Existen diferentes maneras por las que se generan estos campos receptivos en las células ganglionares. En todas ellas, el estímulo luminoso produce hiperpolarización en los fotorreceptores, que es trasmitida –por diversas vías– a las células

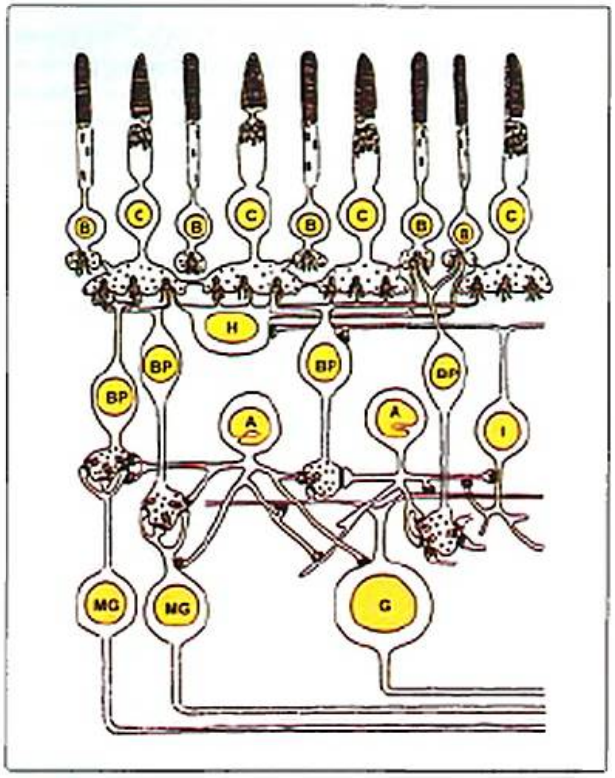


Figura 10-4. Circuito básico de conectividad en la retina. En la capa más posterior de la retina (parte superior de la figura) se encuentran los fotorreceptores: los conos (C) y bastones (B) que se conectan con las células horizontales (H) y bipolares (BP). Las células bipolares contactan con las células magnoganglionares (MG), con las células ganglionares (G) y con las células amacrinas (A).

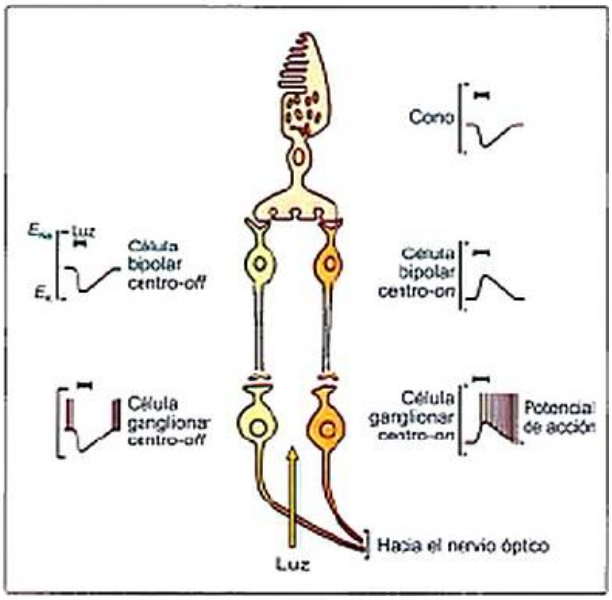


Figura 10-5. Respuestas de las células bipolares y ganglionares de centro *on* y de centro *off* a la luz que se presenta en el centro de su campo receptivo. Al entrar la luz en el centro de una célula ganglionar *on*, ésta aumenta su potencial de acción. Por el contrario, si la luz incide en una célula ganglionar de centro *off*, su potencial de acción será muy reducido. Las tasas de disparo de las células *on* y *off* señalan, de este modo, los cambios en el nivel de iluminación.

ganglionares. En algunos casos, los mecanismos de integración lateral que protagonizan las células horizontales y amacrinas resultan fundamentales para la generación de los campos receptivos *on-off*. Estos mecanismos de inhibición lateral implican la inhibición simultánea de las neuronas vecinas cuando se estimula un fotorreceptor (antagonismo centro-periferia) –un proceso fundamental para aumentar el contraste. Esta organización en centro-periferia de las células ganglionares y la inhibición lateral permiten la detección de bordes en los objetos y de cambios rápidos en la iluminación.

> Los mecanismos de inhibición lateral operan acentuando las diferencias locales de intensidad en el estímulo. Esto se debe a que una neurona ganglionar de la retina con campo receptivo *on-off* responderá menos cuando la iluminación que caiga sobre ella sea homogénea. Sin embargo, si su campo receptivo está iluminado sólo en una de las partes (p. ej., debido a que en dicha área cae justamente un borde del objeto), su respuesta será mayor, marcando así la presencia de un cambio de luminancia. Es por esta razón que puede decirse que estas células actúan como detectores de bordes.

La figura 10-6 corresponde a la ilusión de la rejilla de Hermann, en la cual se perciben puntos negros en las intersecciones de las líneas blancas. La explicación clásica de este fenómeno es que la célula ganglionar está menos activada cuando se encuentra en las intersecciones (v., en la misma figura, el rectángulo pequeño a la derecha) que cuando capta una parte de la escena correspondiente a un borde. Si bien este razonamiento podría explicar el efecto ilusorio de percibir puntitos negros en las intersecciones, queda aún la pregunta sobre la razón por la cual estos puntos desaparecen cuando se focaliza la mirada en un solo punto (condición de fijación). La explicación es que los campos receptivos en la fóvea son muy pequeños y, por esta razón, este fenómeno sólo ocurre cuando de alguna manera se percibe con la periferia. En la fóvea, el tamaño de cada campo receptivo y la superposición de ellos no permiten que existan células que sean estimuladas simultáneamente por las zonas blancas y negras de la imagen. De todas maneras, téngase en cuenta que existen críticas a esta explicación, como la planteada por Schiller y Carvey. Algunas investigaciones apuntan a que el sistema visual primario (a través de las células simples S1) podría estar también involucrado en este efecto ilusorio (v. Material web. Enlaces de interés).

Una célula ganglionar puede enviar diferentes mensajes al cerebro acerca de un punto con cierta intensidad, en función de que la luz incida o no en su campo receptivo. El resultado en términos perceptivos será que objetos que tienen la misma intensidad –variable física, objetiva y mesurable– puedan parecer diferentes en su luminosidad –variable perceptiva. Este fenómeno se denomina contraste simultáneo (Fig. 10-7). Asimismo, existe el efecto contrario, por el cual dos objetos con diferente luminosidad son percibidos como iguales debido a que el sistema interpreta que son parte del mismo objeto. Podría parecer un error del sistema, pero sin duda, resulta más relevante detectar los contrastes locales y reconocer un objeto que el verdadero nivel de iluminación de ese objeto.

Otra característica interesante del procesamiento que se realiza en la retina es que mantiene las relaciones espaciales que luego se respetarán, en distinto grado, a lo largo de las vías visuales. De esta manera, objetos adyacentes en el espacio físico estimulan células ganglionares cercanas en la retina que, a su vez, conectarán con neuronas que mantendrán una disposición espacial parecida en las áreas corticales. Esta relación análogica es lo que se conoce como topografía retiniana o *retinotopia*: cuando la estructura funcional de un área cerebral cumple dicha relación, se habla de *mapas retinotópicos*. A menudo la retinotopia que presentan las distintas áreas está modulada por otras características especiales de la organización del sistema visual. Un ejemplo de ello es la llamada *magnificación cortical*: la porción de corteza cerebral que recibe y analiza información proveniente de la fóvea es proporcionalmente mucho mayor (hasta 35 veces mayor) que la dedicada a analizar la información que proviene de la periferia retiniana.

Por último, para comprender el funcionamiento del sistema de manera global, es importante tener en cuenta que todos estos mecanismos se implementan para todas las cé-

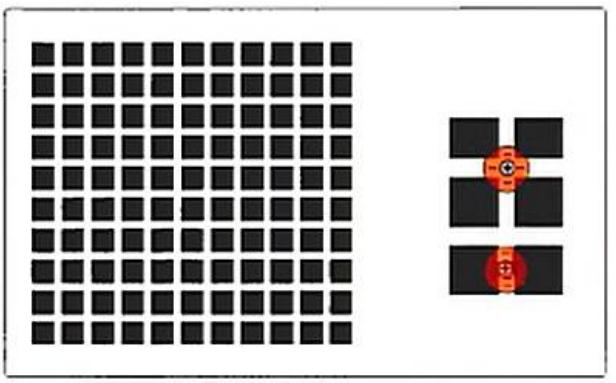


Figura 10-6. Ilusión de la rejilla de Hermann, que lleva el nombre del propio autor, Ludimar Hermann, el primero en describirla en 1870. Obsérvense los puntos negros que aparecen en las intersecciones de la cuadrícula si se recorre la imagen libremente y cómo éstos desaparecen si se fija la mirada en una intersección específica.

Figura 10-7. Figuras que demuestran el fenómeno de contraste simultáneo, es decir, objetos con la misma intensidad de luz pueden ser percibidos de diferentes colores, debido al contexto. **A)** Ambos cuadrados pequeños tienen el mismo color, pero se perciben diferentes. **B)** El cuadrado A y el cuadrado B de la camiseta tienen también el mismo color, y se perciben igualmente diferentes.

lulas de la retina. Sin embargo, existe un buen número de neuronas ganglionares que están específicamente dedicadas al análisis de la información que proviene de la fóvea, que corresponde aproximadamente los 1 o 2 grados centrales del área en la que se fija la mirada. Por cada fotorreceptor que hay en la fóvea, hay una neurona ganglionar, mientras que en la periferia muchos fotorreceptores (más de 100, como promedio) conectan con la misma neurona ganglionar. La mayor concentración de conos en la fóvea y este proceso de convergencia a escala ganglionar son dos de las razones que explican la mayor resolución espacial de la visión en la fóvea. Por esta razón, cuando se mira directamente un objeto pueden distinguirse todos sus detalles, mientras que si ese objeto queda fuera de los dos grados centrales resulta imposible distinguir los detalles pequeños.

> Intente el lector, a modo de prueba experimental rápida, ver las letras del final de esta línea de texto sin mover los ojos de esta palabra. Como podrá apreciar una vez que haya continuado leyendo, no somos capaces de identificar las letras que están a escasos centímetros de donde estamos mirando. Esto ocurre porque, fuera de la fóvea, cada célula ganglionar recibe la estimulación de cientos de fotorreceptores y, por lo tanto, disponemos de una pobre capacidad de discriminación espacial en la periferia. Tan sólo cuando queremos detectar los pequeños detalles de algún objeto utilizamos la visión puramente macular, especializada en el análisis de las frecuencias altas.

Dos sistemas de células ganglionares retinianas

En la retina se encuentran varios tipos de células cuya función será colaborar con los fotorreceptores en la codificación y organización de la información lumínica que acaba de entrar por la pupila. Sin menospreciar el trabajo de las células intermedias como las bipolares, las horizontales o las amacrinas, es justo decir que las células ganglionares de la retina cargarán con buena parte del trabajo y, además, con la responsabilidad final de la salida de la información que haya resultado del análisis retiniano. Esta transmisión de información hacia el cerebro se realiza mediante el nervio óptico, constituido por los axones de las células ganglionares.

Cada neurona ganglionar tiene su propio campo receptivo, que abarca una porción del mundo sobre la que codifica información visual. Un buen número de neuronas ganglionares están dedicadas a analizar la información de la fóvea (espacio de 1,2 mm de diámetro alrededor de donde se está mirando en cada instante). Por cada fotorreceptor que hay en la fóvea, hay una neurona ganglionar, mientras que en la periferia varios fotorreceptores (más de 100, como promedio) conectan con la misma neurona ganglionar. A su vez, las células ganglionares pueden obtener diferentes señales del mismo fotorreceptor.

El transporte de esta información se puede mantener separado a lo largo del recurrido y luego en la corteza puede tomar caminos paralelos. Existen dos grandes tipos de células que se encargarán del transporte de la información desde la retina a la corteza: las células tipo M (de la palabra *magnus*, que significa *largo* en latín) y las células tipo P (*parvus*, que significa *pequeño*). Las M, como el nombre indica, tienen campos receptivos grandes y son responsables por los aspectos dinámicos del mundo, como el movimiento. Las células P, por el contrario, presentan campos receptivos pequeños y responden de forma selectiva a longitudes de onda específicas, por lo que son indispensables en el procesamiento del color, específicamente en el color basado en la comparación verde-rojo.

Tanto la vía magnocelular (vía M) como la parvocelular (vía P) llevan la información de la retina hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo y, desde ahí, al área principal del análisis visual en la corteza: la corteza visual primaria (V1); pero el tipo de información y el grado de detalle que transportan es diferente. Las frecuencias espaciales altas llegan a la corteza a través de la vía P, mientras que las bajas y medias lo hacen por la vía M. Lesiones experimentales en monos en la vía P producen alteraciones en la discriminación de pequeños detalles en los objetos, mientras que los contornos más groseros se siguen detectando sin problemas. La situación contraria se produce mediante una lesión específica de la vía M.

Por otro lado, existen también células ganglionares, denominadas células K o koniocélulas, que representan cerca del 10 % de las células ganglionares. Son muy pequeñas y tienen resolución espacial y velocidad de conducción intermedia respecto a las anteriores. La mayoría de estas células en la retina reciben conexiones de los conos que procesan el azul y esto hace suponer que su función se encuentra ligada a la percepción de color, especialmente en el transporte de la información relativa a la comparación azul-amarillo (se profundizará este tema más adelante, al abordar percepción del color).

> Las células K reciben su nombre por konio, que significa «pequeñas como polvo».

> En la retina se encuentran varios tipos de células cuya función será colaborar con los fotorreceptores en la codificación y organización de la información lumínica.

EL CEREBRO DEL VER

La visión es mucho más que un patrón de luz que llega a la retina. A pesar de que el ojo es una estructura de gran importancia y complejidad, ningún ser humano ve solamente con los ojos. Para percibir son necesarias estructuras cerebrales dedicadas específicamente al procesamiento de la información que sale de la retina. La información visual, después del procesamiento retiniano, sale del globo ocular a través de los axones de las células ganglionares y llega al cerebro en forma de trenes de potenciales de acción. Esta transferencia de información no es solamente un traslado de paquetes, sino que, en el camino, hay diferentes estaciones en las que la información se va transformando y procesando. Esta transformación es un requisito indispensable del proceso perceptivo, ya que si se vieran las cosas como las ve el ojo, se vería un mundo al revés, deformado; además, la mayor parte se vería desenfocada (salvo por una pequeña parte que se vería con detalle: la que corresponde a la fóvea, v. Recuadro 10-1).

Recuadro 10-1. Conceptos clave para comprender el procesamiento visual

Para una mejor comprensión de este capítulo, se repasarán algunos conceptos importantes en el procesamiento visual. Se sabe que a través de la luz se inicia una serie de procesos cuyo objetivo final es obtener una imagen relevante del entorno. La luz se refleja en los objetos en el mundo, el cristalino la focaliza, y en la retina se proyecta una imagen de esos objetos. El ser humano ve un rico y complejo mundo de tres dimensiones, y todo empieza en la pequeña porción de células fotosensibles de la retina, que generan una imagen distorsionada, invertida y bidimensional. La imagen en la retina es de cierta forma comparable a la imagen de la película de la cámara de fotos, como se puede observar en la figura 10-8. Sin embargo, la comparación con la cámara fotográfica es pobre. El producto final de la cámara será una foto que, en todo caso, será bidimensional. Es el sistema visual humano el que permite ver esa foto en tres dimensiones. El sistema visual no ofrece una interpretación del mundo bidimensional, sino que permite representarse un mundo tridimensional de manera coherente.

Para entender cabalmente este concepto, puede realizarse la prueba que se muestra en la figura 10-9. En las tres situaciones se presenta el mismo cuadrado encima de la mesa (objeto del mundo real). Sin embargo, según la posición en la que se encuentra el cuadrado con respecto a la persona, habrá diferencias en la imagen que genera dicho cuadrado en la retina. Los psicólogos de la percepción denominan *estímulos distales* a los objetos del mundo físico que se perciben (en este caso, el cuadrado en la mesa). El objeto en sí (estímulo distal) resulta inabordable para los seres humanos. Sólo puede accederse a él a través del denominado *estímulo proximal*, es decir, la representación que dicho objeto del mundo realiza sobre nuestras superficies sensoriales. El estímulo proximal constituye la única entrada que tiene el sistema visual de un individuo para percibir el objeto distal (o lo que el individuo cree que es el objeto distal). La *percepción* es este proceso de reconstrucción del estímulo distal a partir de la información del estímulo proximal.

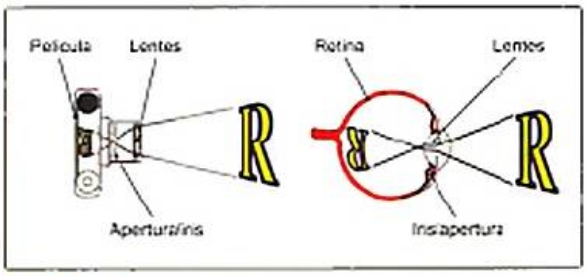


Figura 10-8. Analogía entre el funcionamiento del ojo humano y de la cámara fotográfica. Para poder enfocar los objetos cercanos y lejanos, el ojo se comporta como una cámara fotográfica, modificando la distancia entre la lente (cristalino) y la película (retina). El resultado, como se puede observar en la figura, tanto en la retina del ojo como en la película de la cámara, es la imagen del objeto doblemente invertido.

Figura 10-9. Ejemplo de la relación entre estímulo distal y proximal. En A la imagen de la retina (estímulo proximal) coincide con la imagen del cuadrado en la mesa (estímulo distal). En B y C la imagen de la retina no coincide con la forma del cuadrado, aunque en dicha situación se percibiría el cuadrado sin ninguna deformación física. Hay varios aspectos que influyen en la percepción de los objetos del mundo, por ejemplo, las expectativas, las experiencias previas y el contexto.

> Lo que se ve es el producto de las múltiples transformaciones que ocurrirán a lo largo de toda la vía visual.

Del ojo al cerebro: nervio óptico

Las células ganglionares de la retina son las encargadas de transportar la información hasta la corteza y son también las responsables últimas de la información que haya resultado del procesamiento retiniano. La retina comunica al resto del sistema los resultados obtenidos del procesamiento de la imagen visual que se realiza en ella. La comunicación se realiza a través de trenes de potenciales de acción enviados a través de los axones de las células ganglionares de la retina, que forman el *nervio óptico* (es decir, el soporte físico para la comunicación).

Los axones de las células ganglionares abandonan la retina a través del disco óptico (o papila). Esta zona de la retina (habitualmente denominada *punto ciego*) carece de fotorreceptores, ya que justamente allí, donde debería haber fotorreceptores, se encuentran las fibras del nervio óptico. El correlato perceptivo de esto fue descubierto por Edme Marriote en 1660 mientras disecaba un ojo humano. En esta situación Marriote comprobó que había un pequeño agujero en la superficie fotosensible de los ojos y razonó que eso debería tener efectos en la visión. Cubriéndose un ojo y con un procedimiento muy estricto logró encontrar finalmente el sector del mundo que no uno no ve habitualmente (Recuadro 10-2).

Recuadro 10-2. Comprobación del punto ciego

Se solicita al lector que observe la figura 10-10. En ella hay un círculo y un rombo. Para poder experimentar su propio punto ciego, el lector debe colocarse a unos pocos dedos del libro de forma frontal al dibujo, y cerrar el ojo derecho. Con el ojo izquierdo (y sin girar la cabeza) debe mirar el círculo. Siempre situado de forma frontal y perpendicular al libro, debe alejarse muy lentamente sin dejar de mirar el círculo con el ojo izquierdo. Llegará un momento (a los 25-40 cm) en el que rombo súbitamente «desaparecerá».

Figura 10-10. Comprobación del punto ciego. Colocarse a unos pocos dedos del libro y cerrar el ojo derecho. Con el ojo izquierdo debe mirar al círculo. Siempre situado de forma frontal y perpendicular a la figura, debe alejarse de ella muy lentamente sin dejar de mirar el círculo con el ojo izquierdo.

Lo más extraño de este fenómeno es que en la vida cotidiana la persona no nota la presencia de este punto ciego, aunque su tamaño no es nada despreciable (aproximadamente, unos 4° de ángulo visual que se ubican a unos 11° de la fóvea). Este simple hecho debe servir para recordar lo que ya se ha mencionado de diferentes maneras pero que conviene repetir: el ser humano no ve lo que hay en sus retinas, sino que el resultado del proceso perceptivo se fragua en la combinatoria de procesamientos en diferentes niveles y jerarquías del sistema.

El haz de axones de las células ganglionares, al salir de la zona del globo ocular, crea un tipo de espacio sin receptores en la retina. Esta zona sin receptores se denomina punto ciego. Sin embargo, el sistema visual aprovecha la información captada por los receptores de los alrededores del punto ciego para «llenar» los huecos en las imágenes retinianas creadas por él. En la figura 10-11, en la que se muestra un esquema tradicional de las partes del ojo humano, puede verse esquemáticamente dónde se ubica el punto ciego.

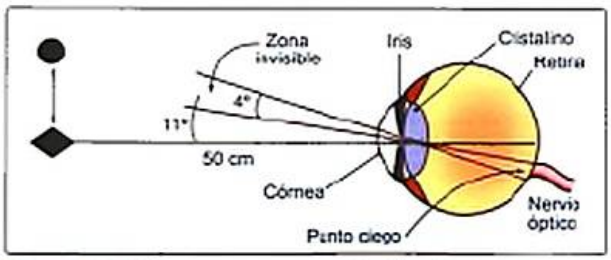


Figura 10-11. Esquema que muestra la ubicación del punto ciego con respecto a otras estructuras del globo ocular. Si uno se coloca a 50 cm del dibujo, verá con claridad el rombo, pues a esa distancia el rombo no se encuentra dentro del intervalo invisible.

Una vez que los axones de las células ganglionares dejan atrás la retina a través de la papila o disco óptico (dejando la marca del punto ciego), la información visual recorrerá diferentes caminos hasta llegar a la corteza. Estas variaciones en los caminos de la información dependerán fundamentalmente de la ubicación en la retina de los cuerpos celulares de cada axón. Los axones de las células ganglionares de la hemirretina nasal derecha cruzan a través del quiasma óptico y proyectan sus fibras en el hemisferio izquierdo. De igual modo, los axones procedentes de la hemirretina nasal izquierda se decusan y se proyectan sobre la corteza visual del hemisferio derecho. Esta doble decusación de fibras, que se localiza en la parte inferior de los núcleos hipotalámicos, determina que la información que llega al hemisferio izquierdo proceda de la hemirretina nasal derecha y de la temporal izquierda, mientras que la que llega al derecho lo haga de la hemirretina nasal izquierda y de la temporal derecha.

La decusación de las fibras del nervio óptico tiene lugar en el quiasma óptico –del griego *chi*, que significa *cruz*–, donde se organizará toda la información de cada ojo. En el quiasma, cada uno de los axones –en función de la ubicación de origen de su cuerpo celular en la retina– podrá mantener o cambiar su trayectoria. Este hecho resulta de especial interés para entender algunos trastornos neuropsicológicos, especialmente las hemianopsias. De hecho, puede saberse la localización de una lesión en la vía visual a partir del tipo de hemianopsia que muestra el paciente (Fig. 10-12). En el caso de una lesión en el mismo quiasma óptico (caso 2 en la figura), se ven afectadas las fibras que se decusan –es decir, las procedentes de ambas retinas nasales– manifestándose en el déficit que se conoce como «visión en túnel» o hemianopsia bitemporal, en la que la visión de la persona se limita a la parte central del campo visual.

Según la especie, las vías visuales que salen de cada ojo presentarán más o menos cruces, ya que esto depende también de las ubicaciones de los ojos. En los seres humanos, aproximadamente el 50 % de la información se cruza en el

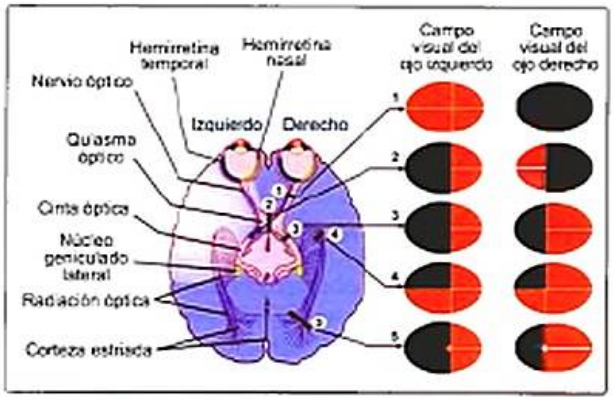


Figura 10-12. Tipos de visión que generarían diferentes tipos de déficits visuales (a la derecha) causados por lesiones en diferentes puntos de la vía visual (1-5). En negro se señala la zona del campo visual en la que existe pérdida de la visión.

quiasma óptico, algo muy distinto de lo que sucede en los animales que tienen los ojos ubicados lateralmente. Éstos ven en cada ojo una imagen totalmente diferente, y la información no se puede cruzar. Las fibras ópticas en estos casos son entonces totalmente segregadas y la información de cada ojo se envía de manera directa al hemisferio opuesto.

De todas maneras, es importante entender que siempre que la información proviene del campo visual izquierdo, ésta se proyecta y analiza en el hemisferio cerebral derecho y viceversa. La figura 10-13 muestra cómo es que esto sucede en el caso del ser humano, en el que las dos imágenes (una en cada retina) de los objetos localizados a la izquierda del punto de fijación son transportadas por diferentes fibras, las que –una vez que pasan el quiasma– proyectan hacia la misma región de la corteza: en este caso, la corteza visual derecha.

Tras pasar por el quiasma óptico, el conjunto de axones de las células ganglionares se pasa a llamar tracto óptico. La información visual que viaja por dicha ruta puede seguir su itinerario por dos grandes vías del sistema visual: la vía tectopulvinar y la geniculoestriada, siendo ésta última el trayecto elegido por cerca del 90 % de las fibras procedentes de la retina.

El camino tectopulvinar, de origen evolutivo más remoto y constituido fundamentalmente por fibras que conducen información de las células ganglionares M, establece sinapsis con alrededor de una decena de núcleos subcorticales, proyectándose también hasta las zonas del cerebelo que intervienen en el mapeo del espacio visual. La vía tectopulvinar de la visión conecta primero con el colículo superior, asciende luego hasta el núcleo pulvinar talámico y se proyecta finalmente hacia diversas áreas de la corteza visual (V2 y V5). Este tramo de la vía tectopulvinar parece desempeñar un papel esencial en la orientación y localización espacial de los objetos, tanto por lo que respecta al desplazamiento de la atención visual, como al control de los movimientos oculares. Se volverá sobre este punto más adelante al referirnos a un fenómeno muy particular: la visión a ciegas (v. Vías para la información visual).

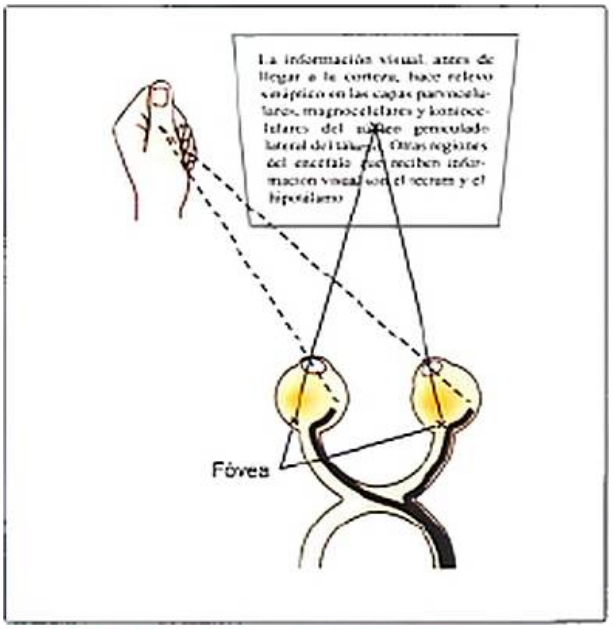


Figura 10-13. Esquema que muestra cómo es el recorrido (y cuál el destino) de la información visual que recibe cada ojo de un objeto ubicado claramente en el campo visual izquierdo de un sujeto.

La vía geniculoestriada, que es filogenéticamente más reciente y, con mucho, la preferida por la mayoría de los axones ganglionares, resulta mucho más conocida para las investigaciones en percepción visual. Sus fibras continúan por el tracto óptico hasta llegar al núcleo geniculado lateral, que podría considerarse la zona *visual* del tálamo. Dada la importancia funcional de este hito en el camino hacia la corteza visual, se lo estudiará con mayor detalle.

Núcleo geniculado lateral

Después de que la información recorre el tracto óptico, llega al núcleo geniculado lateral –del latín *genu*, que significa *rodilla*, debido a su similitud con una rodilla doblada. Este núcleo se sitúa en el tálamo, en ambos hemisferios. Su división es muy peculiar, teniendo la apariencia de seis capas en los seres humanos, y siendo el número de capas diferente según la especie. Cada capa está constituida por cuerpos celulares diferentes y cada capa recibe información sólo proveniente de un ojo (concretamente, las capas 2, 3 y 5 reciben información del ojo del mismo lado –ipsilateral– y las 1, 4 y 6 del otro –contralateral).

Las capas 1 y 2 se caracterizan por ser las capas más grandes y más ventrales, en comparación con las demás, y se denominan capas magnocelulares. Aquí será procesada la información de los estímulos de movimiento, profundidad y pequeñas diferencias de brillo. Las restantes capas (3, 4, 5 y 6) se denominan capas parvocelulares y procesarán la información proveniente de estímulos de color y forma. Las células M son las que dan el *input* a las capas magnocelulares, y las células P, a las capas parvocelulares. Las células K, situadas en las zonas interlaminales, entre las capas, son muy pequeñas y parecen estar relacionadas con la modulación del color, específicamente a través de los conos «azules».

Cada capa contiene el mapa o representación de la retina, a través de sus células. Las células ganglionares de la retina proyectan la información en las células geniculares de manera topográfica, de donde surge la idea de mapa retinotópico que se presentó anteriormente. Cada capa recibe aferencias de un solo ojo y de una sola clase de célula ganglionar, formando de este modo un mapa retinotópico de la mitad del mundo. Los mapas de cada capa se encuentran alineados retinitopicamente. Cada núcleo geniculado lateral recibe las fibras de una hemirretina de cada ojo, y esto es lo que permitirá que se transmita la información separadamente hacia la corteza visual primaria, lo que posteriormente dará lugar a la visión binocular.

Esta vía, que conecta la mayoría de las fibras procedentes de la retina con el núcleo geniculado lateral –y de ahí, con diferentes capas de la corteza visual primaria (V1)–, se denomina vía geniculoestriada o vía visual primaria, debido a que aproximadamente el 90 % de las células retinianas toman esta vía. El núcleo geniculado lateral parece estar implicado en la posibilidad de informar de que se está percibiendo un único percepto.[1] El fenómeno de rivalidad binocular (Recuadro 10-3),

[1] Entiéndase percepto como la actividad cortical de mayor nivel de integración.

Recuadro 10-3. Rivalidad binocular

Cuando se proyecta una imagen diferente en cada ojo, éstas suelen «competir» por unos instantes hasta que una de las dos prevalece y determina la percepción del individuo en ese momento. Este proceso puede oscilar entre ambas imágenes si las dos mantienen un nivel de contraste similar y una saliencia perceptiva equivalente. La rivalidad binocular muestra que, más allá de que ambas retinas tienen fisiológicamente la capacidad de ingresar información sensorial de manera independiente, puede percibirse tan sólo una imagen en cada instante y, por lo tanto, mientras se percibe la que se proyecta en una retina, la que lo hace en la otra es suprimida.

Existe una manera muy sencilla de comprobar la rivalidad binocular mediante uno mismo. Para comprobarlo el lector puede realizar la siguiente tarea. Debe enrollar una hoja de papel hasta formar un tubo y, con los dos ojos abiertos, colocar el tubo como si fuera un catalejo por donde mirar a través de él como indica la figura 10-14. Con el ojo derecho se debe mirar a la lejanía a través del tubo. Ambos ojos deben estar abiertos y debe mirarse de manera relajada (sin hacer fijaciones específicas). A continuación, se guía la palma de la mano izquierda hacia el propio observador y se la acerca hasta tocar el tubo con el canto de la mano. De repente, en la mano se verá un agujero. Es decir, la imagen que recibe el ojo que mira por el catalejo domina sobre la otra.

Figura 10-14. Ejemplo para reproducir el efecto de rivalidad binocular.

parece ser el responsable de la dominancia perceptiva. En caso de lesión, el paciente tendrá dificultad en formar un único percepto. Estas conclusiones acerca del núcleo geniculado lateral le dan un papel muy activo en el procesamiento visual, que es un papel contrario a la idea clásica de que el procesamiento visual se restringía apenas al procesamiento cortical.

Vías para la información visual

La vía tectopulvinar conecta las células ganglionares de la retina con otras zonas del cerebelo medio, siendo la más destacada el colículo superior. En el colículo superior existe un mapa –*grosso modo*– del campo visual, así como mapas espaciales de otras modalidades sensoriales. Su papel parece ser el de poner en correspondencia los distintos mapas y orientar el movimiento de los ojos en función de claves multimodales. Este núcleo tiene conexiones con el núcleo pulvinar talámico y, por su intermedio, con la corteza. Por lo tanto, constituye una vía alternativa a la del núcleo geniculado lateral para que la información visual llegue a diferentes áreas de la corteza, aunque por un camino que evita pasar por el área V1.

¡ El colículo superior es el área visual más primitiva. En algunos animales, como en el pez o la rana, ésta es el área cerebral de mayor procesamiento visual, habiendo sido remplazado en los animales superiores por la corteza visual. Su valor funcional en seres humanos es indiscutible, principalmente en los reflejos de orientación visual e inicio y en la guía de los movimientos oculares.

La vía tectopulvinar comprende las conexiones entre las células ganglionares y el colículo superior y a partir del núcleo pulvinar del tálamo se envía a otras partes de la corteza (V2 y V5). Adquiere un papel importante en la medida en que interviene en los procesos motores, por ejemplo, el movimiento propio *(self-motion)*, control del tamaño de la pupila, parpadeo, etc. Esta zona dispone también de un mapa del campo receptivo retiniano, para poder dirigir el movimiento de los ojos a una zona determinada (específicamente, los movimientos sacádicos, que se verán con detalle más adelante). En definitiva, esta vía constituye una vía alternativa a la del núcleo geniculado lateral. La información llega a diferentes áreas de la corteza pero por un camino que no pasa por V1. Un claro ejemplo de esto fue la paciente D. F. presentada por Milner y Goodale en 1995. D.F. había perdido prácticamente toda funcionalidad en la corteza visual primaria debido a envenenamiento por monóxido de carbono. Sin embargo, más allá de que ella se autodefinía como una persona ciega, era capaz de realizar tareas complejas, por ejemplo, introducir discos dentro de ranuras con orientaciones específicas. Este fenómeno, conocido como «visión ciega», podría ser un ejemplo paradigmático de la información que puede llegar a procesarse a través de la vía tectopulvinar y sin pasar por V1.

La vía geniculoestriada, como se mencionó anteriormente, queda conformada por la comunicación entre las células geniculadas del núcleo geniculado lateral del tálamo y las capas de la corteza visual primaria (V1). Esta comunicación de la información del núcleo geniculado lateral y V1 tiene lugar a través de dos vías que transcurren anatómicamente juntas, pero son distinguibles y anatómicamente diferentes. La vía magnocelular es la más primitiva, ciega al color pero sensible al movimiento, a la profundidad, y también a altas diferencias de luminancia. La otra vía, la parvocelular, es más reciente y sensible al color y discrimina también detalles precisos. Específicamente, las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral se comunican con las capas 4cα de la V1 (vía magnocelular), y las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral trasmiten la información a la capa 4cβ de V1 (vía parvocelular).

Los sistemas parvomagno y koniocelular, provenientes de las capas del núcleo geniculado lateral, proporcionan la información para estas dos vías. Cada sistema aporta determinada información que será procesada primero en V1 y luego enviada a otras zonas de la corteza.

La información sobre localización de los objetos se transporta a través de la vía o corriente dorsal, la vía del *dónde*. Esta

vía asciende hasta terminar en el lóbulo parietal posterior. Por otro lado, las células parvocelulares tienen una alta resolución espacial aunque una lenta resolución temporal, y –junto a las células K– codifican el color, pues reciben información respeto a la longitud de onda desde los conos. Por ello, su información se destaca en la vía o corriente ventral, que es la vía de la identificación y el reconocimiento de objetos, la vía del *qué*. Esta vía desciende hasta terminar en la corteza del lóbulo temporal inferior, como se puede observar en la figura 10-15.

> La información visual, antes de llegar a la corteza, hace relevo sináptico en las capas parvocelulares, magnocelulares y koniocelulares del núcleo geniculado lateral del tálamo. Otras regiones del encéfalo que reciben información visual son el tectum y el hipotálamo.

Corteza visual primaria

La corteza visual primaria tiene varias denominaciones: V1 –debido a que es la primera de la jerarquía de áreas visuales corticales–, corteza estriada o área 17 de Brodmann (Fig. 10-16). Se divide en seis capas especializadas en diferentes tipos de análisis y con diferentes tipos de células.

Los millones de axones que llegan desde las seis capas del núcleo geniculado lateral se comunican con las células corticales en la capa 4 de V1. Las células magnocelulares de núcleo geniculado lateral trasmiten su información a las capas 4cα (superior) de la V1, y las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral trasmiten la información a la capa 4cβ (inferior). Por otro lado, también las células K, presentes en el núcleo geniculado lateral, proyectarán aquí su información y contactarán con las capas 2 y 3. Estas capas enviarán información a otras áreas visuales, mientras que las otras capas proyectan sobre estructuras subcorticales, como la retroproyección hacia el núcleo geniculado lateral, a través de la salida de la información de la capa 6 de V1. Cada célula cortical responde a la estimulación de un área determinada de la retina – el campo receptivo de esa célula. El área V1 mantiene las relaciones topológicas de la retina a pesar de que las proporciones espaciales no sean respetadas.

Hasta aquí se ha descrito cómo el mapa del campo visual se distribuye en la corteza. Los estudios de los neurobiólogos

Figura 10-16. Visión del cerebro desde atrás. En color rojo se representa la corteza visual primaria (V1); en naranja, la corteza secundaria visual (V2), y en amarillo, la corteza visual asociativa (V3).

Hubel y Wiesel fueron cruciales para entender la maquinaria neuronal implicada en la fisiología de la percepción. Estos investigadores demostraron que las neuronas de la corteza visual no respondían meramente a puntos de luz (como en el núcleo geniculado lateral y en la retina, porque éstos tienen campos receptivos circulares, por lo que responden indiscriminadamente a todas las orientaciones), sino a características específicas del estímulo. De hecho, Hubel y Weisel demostraron que todas las orientaciones están representadas –*grosso modo*– en la corteza visual. En definitiva, la mayoría de las neuronas de la corteza visual son *sensibles a la orientación*. ¿Qué significa esto? Que una célula responderá con actividad máxima sólo a una determinada orientación o posición. Para ello, las células dividen su actividad en función de la orientación de un determinado objeto en su campo receptivo, fenómeno que se denomina preferencia de orientación de la neurona (v. Tabla 10-1).

No obstante, diversos estudios han mostrado una gran especificidad de las características del campo receptivo de las

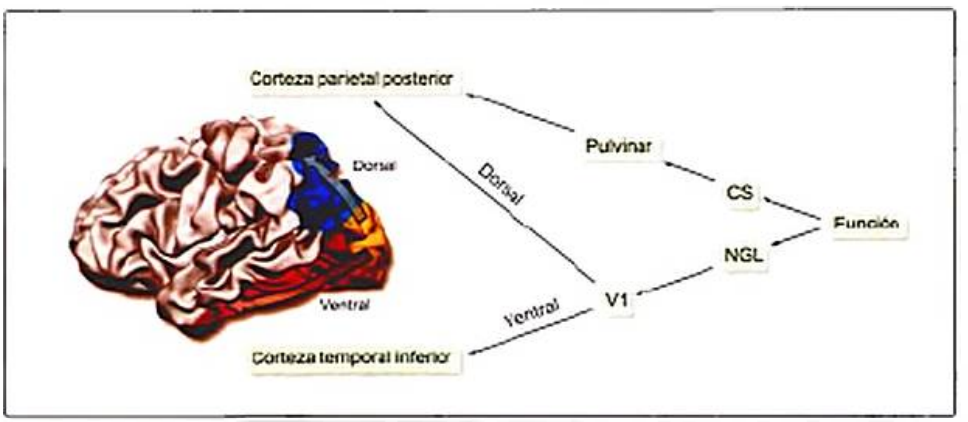


Figura 10-15. Esquema sobre el procesamiento de la información en el sistema visual y sus diferentes instancias: la vía tectopulvinar, que va desde el colículo superior (CS), hacia el núcleo pulvinar talámico y de ahí a diversas áreas de la corteza visual (V2 y V5), y la vía geniculoestriada, que empieza en el núcleo geniculado lateral (NGL) hacia la corteza visual primaria, donde la información visual toma dos caminos diferentes (la vía dorsal y la vía ventral).

Tabla 10-1. Categorización de las neuronas de la corteza visual

- Células simples: se excitan con una determinada posición del objeto si éste se encuentra en su campo receptivo y se inhiben cuando este se desplaza fuera de él. Estas células presentan las zonas on y off espacialmente separadas y definidas.
- Células complejas: también exhiben una preferencia de orientación particular pero, a diferencia de las células simples, pueden seguir respondiendo a cualquier parte de su campo receptivo si el objeto permanece orientado adecuadamente.

Tomado de Hubel y Wiesel, 1962.

neuronas no sólo en la corteza estriada sino también en las áreas de procesamiento posteriores. Algunas neuronas corticales son *sensibles a la longitud* de la barra de luz que se mueve a través de su campo receptivo, disminuyendo su respuesta cuando la barra excede cierta longitud. Por otro lado, existen también células *sensibles a la dirección del movimiento*, o sea, que responden también si el borde se mueve en su campo receptivo –típicamente responden a una dirección de movimiento determinada. Por ejemplo, una célula puede tener una gran actividad cuando el objeto se mueve hacia la derecha dentro de su campo receptivo y no registrar tal actividad si este movimiento se dirige hacia la izquierda. Esta propiedad, denominada *selectividad para el movimiento*, sugiere que estas células tienen un papel importante en los circuitos involucrados en la percepción del movimiento. Otra característica de las neuronas corticales es su *selectividad al tamaño*.

Tanto las células simples como las complejas tienen una propiedad en común: reciben señales provenientes de ambos ojos (son «binoculares»). Esta propiedad las distingue de las otras neuronas del sistema visual. Como se ha mencionado, la información de los dos ojos se distribuye en capas separadas en cada núcleo geniculado lateral, y cuando la información llega a V1 se divide en columnas alternas de la corteza específicas para cada ojo. Después de V1, la mayoría de las neuronas tienen dos campos receptivos, uno para el ojo derecho y otro para el izquierdo, puesto que pueden excitarse con las señales de ambos ojos. Estos campos receptivos mantienen el tamaño, forma, preferencia de orientación y posición del campo visual de cada ojo. Algunas células responden más a la estimulación de un ojo específico –dominancia ocular–, mientras que otras células se excitan por igual a través de ambos ojos. Las «células binoculares» tienen un papel muy importante en la estereopsis pues son la base para la percepción de la profundidad, juzgando la distancia de un objeto al otro.

Cada hipercolumna –denominadas así por Hubel y Wiesel– contiene la información de determinada región de la retina. De este modo, a lo largo de la corteza hay muchas hipercolumnas que cubren todas las regiones de la retina. Estas estructuras permitirán analizar múltiples componentes de la imagen que se proyecta sobre la retina, como la orientación, la dirección del movimiento, el tamaño y la profundidad.

¡ La corteza visual primaria se localiza en el lóbulo occipital (correspondiente al área 17 de Broadmann), en la parte más posterior de éste en una visión lateral y ocupando la cisura calcarina en una visión sagital medial. Esta región cortical recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. En la corteza visual primaria se observa una organización retinotópica (puede establecerse un mapa de la retina en esta región cortical).

PROCESAMIENTO TALÁMICO Y CORTICAL

Hasta el momento, se ha descrito cómo la información visual se genera, se organiza y se transmite hasta llegar a V1. Sin embargo, aquí comienza un complejo entramado de conexiones hacia las diferentes áreas superiores de la corteza visual.

Las vías ventral y dorsal, ya mencionadas, pueden ser diferenciadas funcionalmente de acuerdo con el esquema conceptual postulado por Ungerleider y Mishkin en 1982. Para estos autores, la vía ventral, también designada como «visión para la representación» o «ruta del qué», interviene en el procesamiento de las características físicas de los objetos, por ejemplo, en la identificación de la forma y el color, permitiendo su identificación. La otra vía, dorsal o de «visión para la acción», es la responsable de la localización de los objetos y determina el dónde y, debido a su especialización en el procesamiento del movimiento, computa características como la velocidad y las relaciones espaciales entre los objetos en movimiento en la escena visual.

Esta dicotomía funcional de los dos subsistemas se apoya en evidencia proporcionada por estudios de registro de neurona única *(single cell recording)* y la observación de los efectos provocados por lesiones corticales selectivas en animales. Las neuronas de la vía ventral disparan específicamente durante el reconocimiento de objetos, en particular con respecto al procesamiento del color, la textura o la forma, mientras que las de la vía dorsal lo hacen selectivamente con respecto a la dirección y a la velocidad del movimiento. Sumado a esto, las lesiones en la corteza parietal producen déficits en la habilidad para determinar la posición de un objeto, pero no para reconocerlo. Por el contrario, las lesiones en la corteza temporal inferior, afectan la capacidad para reconocer objetos, pero no para ejecutar tareas en el espacio.

La revisión a este esquema propuesta por Goodale y Milner en 1992 agrega a la especialidad funcional de cada vía la relación con la conciencia (v. cap. 28). Estos autores proponen que existirían ocasiones en las cuales el ser humano no sería consciente de cambios en una configuración visual pero su sistema motor se podría ajustar perfectamente a esos cambios. Esto se explica, según los autores, porque las especies más evolucionadas desarrollaron tardíamente un sistema representacional que permitía al cerebro hacer modelos del entorno, darles significado y relacionarlos entre sí. Este sistema representacional no estaría estructuralmente vinculado con el sistema motor, que es filogenéticamente previo. De esta manera, es factible considerar que una condición necesaria para la experiencia visual consciente es la activación de la vía ventral. Sin embargo, este postulado no debe entenderse como una división funcional absoluta, puesto que los dos subsiste-

mas actúan en estrecha colaboración. De hecho, la vía dorsal en la corteza parietal posterior y la vía ventral en la región temporal inferior (Fig. 10-17) se encuentran interconectadas y ambas se proyectan hacia el surco temporal superior. Allí las neuronas con especificidad para el reconocimiento de objetos se encuentran con otras específicas para el procesamiento del movimiento, permitiendo la unidad y la cohesión de la percepción de un objeto que puede ser reconocido y percibido en movimiento al mismo tiempo. Desde el punto de vista anatómico-funcional, la vía ventral incluye a V4, entre otras regiones, y va desde la corteza visual primaria hasta la parte inferior del lóbulo temporal, y la vía dorsal, que incluye el área temporal media, entre otras regiones, va desde la corteza visual primaria hacia el lóbulo parietal posterior. Cabe señalar, asimismo, que ambas vías presentan una organización funcional

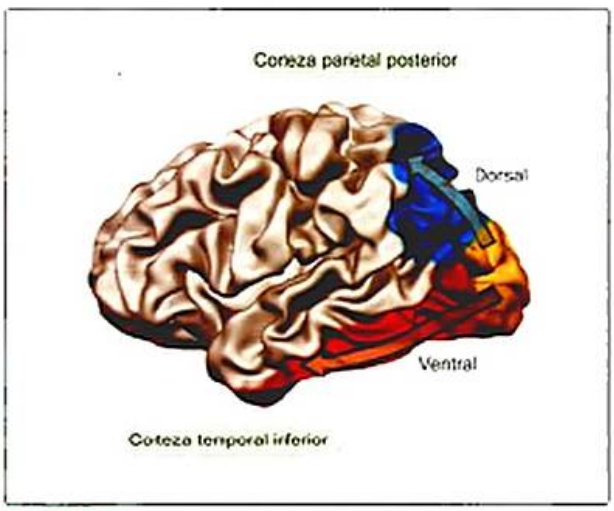


Figura 10-17. De la corteza visual primaria (corteza estriadal se envía la información a la corteza visual de asociación (la corteza extraestriadal. Ésta contiene varias regiones, cada una de las cuales está especializada en procesar la información visual relacionada con una característica (color, movimiento, profundidad, etc.) y presenta uno o varios mapas independientes del campo visual. El esquema del procesamiento de la información se da fundamentalmente de forma jerárquica, de manera que se analiza la información en una región y se envían los resultados a regiones que se encuentran por encima de la jerarquía para que lleven a cabo un análisis posterior. De esta forma, de la corteza visual primaria (V1) se envía la información a la región V2 (una región de la corteza extraestriada que se encuentra adyacente a V1). A partir de este punto, la corteza visual de asociación se divide en dos corrientes o vías: la corriente dorsal (región V7, región temporal superior medial, región temporal medial, área intraparietal lateral, área intraparietal ventral, área intraparietal anterior, área intraparietal media y área intraparietal caudal) y la corriente ventral (región V3, región VP, región V3A, región V4d/V4v, región V8, complejo occipital lateral, área facial fusiforme, área de lugar parahipocámpica, área corporal extraestriadal. La corriente dorsal termina en la corteza parietal posterior y se encarga fundamentalmente de la percepción de la localización espacial (atención visual, percepción del movimiento, percepción de la profundidad, control de los movimientos oculares y de las manos para la manipulación, etc.), mientras que la corriente ventral termina en la corteza temporal inferior y se encarga fundamentalmente de la percepción de la forma (reconocimiento de objetos, rostros y lugares, percepción del color, análisis de la forma, etc.).

especializada que se traduce en patrones de actividad cerebral específicos según la característica del estímulo procesado (si está en movimiento, si es un rostro o una herramienta). Un caso curioso lo configuran las neuronas espejo, en las que la observación de una acción desplegada por otra persona (especialmente si son acciones que el individuo conoce y sabe realizar) activa también las áreas implicadas al momento real de la ejecución (v. cap. 26).

La ya referida paciente D. F. (descrita por Goodale y Milner) desarrolló una agnosia visual para la forma, que la inhabilitaba para reconocer el tamaño, la forma y la orientación de los objetos. Sorprendentemente, adaptaba con acierto los movimientos de sus manos y dedos hacia esos mismos objetos, y era capaz de insertar correctamente una serie de discos en ranuras de diferentes tamaños, incluso manifestando que no era capaz de ver nada. Este fenómeno, conocido como «visión a ciegas» (*blindsight*), disocia la posibilidad de utilizar información visual de la conciencia, ya que la persona no es consciente en ningún momento de que está utilizando dicha información visual (v. cap. 29).

> En síntesis, el modelo del mundo que se genera en el campo receptivo está en constante acción, por lo que debe estar basado en un sistema plástico y dinámico de procesamiento que permita la continua integración de la nueva información visual. A continuación se profundizará acerca de lo que se obtiene (lo percibido) después de que el estímulo proximal avanza por las diversas fases del procesamiento.

Procesamiento *top-down* y *bottom-up*: intercomunicación entre áreas

La percepción visual requiere un procesamiento de la información que se realiza por –al menos– dos tipos de mecanismos: de abajo arriba (*bottom-up*) o de arriba abajo (*top-down*). El procesamiento *bottom-up* captura las características físicas de los estímulos y las utiliza como guía para la construcción de perceptos. Para Gibson (1974) la percepción es un proceso fundamentalmente de tipo *bottom-up*, en el cual la información sensorial se analiza en una sola dirección: desde los datos sensoriales hacia el análisis más complejo. Sin embargo, otro tipo de procesamiento es también importante a la hora de percibir el mundo. Las ideas y la experiencia previa también guían la percepción y el procesamiento que se hace de la información visual. Este tipo de procesamiento se conoce como *top-down* o de arriba a abajo, entendiendo que el conocimiento previo, las expectativas o pensamientos que estarían arriba (*top*), influyen sobre los datos sensoriales, lo que viene de abajo (*down*), pudiendo incluso determinarnos o alterarlos.

El efecto del procesamiento *top-down* puede verse en algunas ilusiones visuales, como la que se muestra en la figura 10-18 A. Alguien que nunca haya visto la figura probablemente no pueda distinguir ninguna forma particular en ella. Sin embargo, si el título de la figura fuera «dálmata olfateando hojas», es posible que la percepción de manchas cambie drásticamente por la de un perro dálmata. Éste es un buen ejemplo de cómo el procesamiento *bottom-up* puede no ser

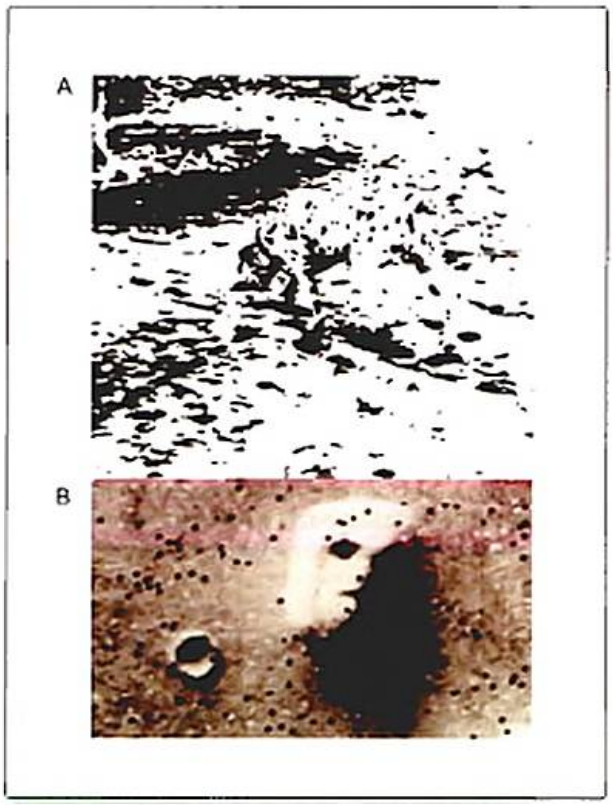


Figura 10-18. Fenómenos provocados por el procesamiento *top-down*. **A)** Clásico ejemplo en el que a primera vista aparecen una serie de manchas que luego se configuran en un perro dálmata olfateando hojas. Autor de la imagen: R. C. James. **B)** Se percibirá un rostro en lugar de una irregularidad en la superficie marciana.

suficiente para generar un percepto (esto sucede sobre todo en los casos en que la información está pobremente definida) y se necesita información previa o conceptual para llegar a un percepto.

Por otra parte, ciertos fenómenos como el de pareidolia o el efecto de superioridad de la palabra también muestran la insuficiencia de los procesos *bottom-up* para explicar la totalidad del fenómeno perceptivo. La percepción de rostros es vital para el ser humano y existe una tendencia innata para detectarlos. Ésta puede ser una de las razones por las que sea tan fácil percibir rostros en las nubes o en la superficie lunar o marciana (Fig. 10-18 B) o atribuir a simples caracteres un percepto de rostro, como acontece en los *chats* (Fig. 10-19).

Por otro lado, las personas reconocen mejor las letras cuando éstas se presentan dentro del contexto de una palabra con sentido en su lengua, efecto conocido como «superioridad de la palabra». Sin embargo, cuando las letras se presentan aisladas o en un contexto de palabras sin sentido, es más difícil percibirlas y recordarlas. Estos experimentos se realizan, en general, mediante el método de enmascaramiento. Una forma de éste es la siguiente: las letras son presentadas por algunos milisegundos, por ejemplo, G A T O o T G A O, luego se pregunta si se reconoció la letra «O». Si la presentación fue G A T O, la tasa de reconocimiento es mayor.

Estos mecanismos, *top-down* y *bottom-up*, también tienen su correlato neural en las interconexiones que presentan distintas regiones cerebrales y su intercambio constante de información. La relación entre las áreas V1/V2/V3/V5 (Fig. 10-20) no es en absoluto de tipo unidireccional ni jerárquico, sino que dichas áreas se intercomunican e interactúan recíprocamente para optimizar la atención. El área V5 –la más especializada de las cuatro– comunica con V1 a través de vías de retorno. Estas vías propician el envío de información relevante acerca de algunos atributos de los estímulos, por ejemplo, la localización precisa del movimiento en el espacio. De este modo, se ha podido comprobar que una vez elaborada la información de movimiento en V5, es necesario localizar dicho movimiento en el espacio. El área V5 por sí sola no puede llevar a cabo esta acción pues carece de neuronas especializadas para esa función, por lo cual tiene un mapa topográfico muy pobre. Dado que en V1 (y en V2) la retinotopia es más precisa, el movimiento procesado por V5 puede «situarse» en el espacio visual mediante dichas interconexiones. En definitiva, todas las conexiones son funcionalmente relevantes pues permiten la rápida trasmisión de atributos del objeto que se procesan en diferentes áreas. Asimismo, los procesos *top-down* se consideran componentes mediadores en la activación frontocortical de las funciones ejecutivas (v. cap. 27), por lo que se ha postulado que constituyen un mecanismo que subyace a la atención selectiva. Los estudios de neuroimagen han mostrado que en los procesos *top-down* se produce una activación secuencial de la región frontoparietal sensorial. El proceso sería el siguiente: una consigna o una propiedad saliente del estímulo producirían una activación de las proyecciones corticoparietales colinérgicas que activarían el sistema atencional anterior (asociado funcionalmente al procesamiento *top-down*) y al sistema sensorioasociativo; esto se

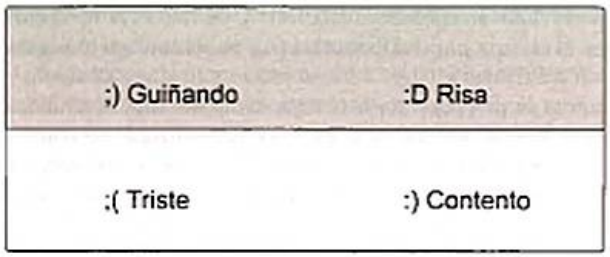


Figura 10-19. Atribución de rostros a combinaciones de caracteres, frecuentemente utilizadas en mensajes de textos instantáneos.

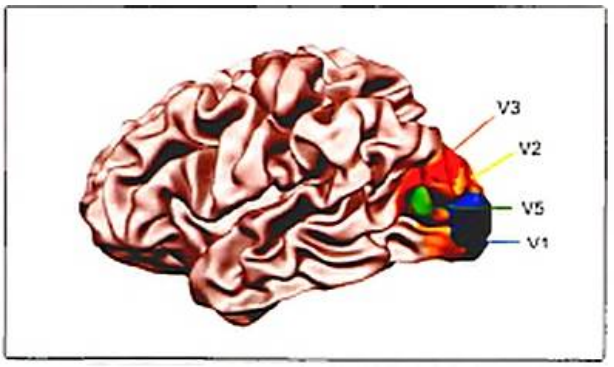


Figura 10-20. Localización cerebral de las áreas visuales V1, V2, V3 y V5.

traduciría en un percepto más ajustado a las conocimientos previos o expectativas que a las propiedades intrínsecas del estímulo.

> En resumen, ambos tipos de procesamiento, *top-down* y *bottom-up*, ocurren en paralelo y muestran la complejidad del entramado cerebral dedicado a la percepción visual. La construcción y la percepción de la información visual necesitan de ambos mecanismos, así como de un intercambio dinámico con el ambiente.

Resultados: la percepción

Como seguramente ya haya imaginado el lector, la percepción se encuentra lejos de ser simplemente el producto de la estimulación de los órganos de los sentidos. La percepción es la realidad del individuo, incluso cuando sabe que aquello que ve no corresponde con lo que conoce de la realidad física (como en el caso de las ilusiones visuales). Esto es, el objeto que se ve es producto de toda la información que la persona dispone acerca de ese objeto (la información visual, pero también la relacionada con el conocimiento de ese objeto), pero no es simplemente el reflejo de la información visual que llega al cerebro. Sin embargo, tampoco hay percepción si no hay estímulo que provoque actividad en el campo receptivo de la retina. Precisamente, es todo el entramado biológico que soporta el proceso perceptivo el que da la posibilidad de percibir el mundo. Por lo tanto, la percepción se puede definir como una actividad cognitiva del organismo provocada por la presencia física de un objeto (estímulo) y la cascada de información y procesamientos que ello implica.

La percepción no está determinada simplemente por los patrones del estímulo sino que, como señalaba el Prof. Richard Gregory de la Universidad de Bristol, es más bien una búsqueda dinámica de la mejor interpretación de los datos disponibles. Los datos disponibles iniciales son las características del estímulo proximal. A partir de allí, el sistema visual llevará a cabo una serie de operaciones de transformación, de síntesis y activaciones de conocimientos que tienen por objetivo transformar ese estímulo visual en un percepto que represente más fidedignamente al estímulo distal que desencadenó el proceso perceptivo. En este proceso de transformación intervienen diferentes áreas y módulos de procesamiento que codifican cada uno de los rasgos del estímulo *(qualias)*, como el brillo, el color, el movimiento y la forma (v. cap. 29).

Brillo

La percepción de un objeto empieza con la luz (longitudes de onda) que llega a los ojos y culmina en una intensa experiencia visual. El brillo es uno de los atributos más importantes para percibir el mundo. En un principio, podría pensarse que el brillo mantiene una relación directamente proporcional con la intensidad de la luz que refleja un determinado objeto. Sin embargo, esto no es siempre así. En primer lugar, interviene la cantidad de luz efectiva que incide en una superficie, a la que se denomina luminancia. La luminancia es la luz que emerge de una superficie en una dirección determinada (la que capta el fotómetro) y se expresa en candelas por metro cuadrado. Es la magnitud física que se relaciona más con el brillo percibido (aunque no es proporcional a él, como se verá más adelante). El brillo es una dimensión perceptiva que no corresponde directamente con la luminancia. Como ya previno el padre de la psicofísica, Gustav Theodor Fechner, la relación entre la luminancia y el brillo percibido responde a leyes propias de los sistemas perceptivos, descritas por la psicofísica (Recuadro 10-4). Así, el brillo, es el atributo de la sensación visual por el que un estímulo aparece más o menos intenso (con menor o mayor cantidad de luz).

Recuadro 10-4. Psicofísica

La psicofísica es la ciencia que pretende entender y describir la relación existente entre los estímulos físicos y las conductas observables (y medibles) de los sujetos humanos y no humanos (psicofísica animal). Se aplica fundamentalmente a investigaciones perceptivas (en todas las modalidades sensoriales), aunque también a campos como la memoria, la psicolingüística, los comportamientos sociales, etc. El nacimiento oficial de la psicofísica (o más bien de su nombre) tuvo lugar el 22 de octubre de 1850, cuando Gustav Fechner concibió la idea de una ciencia que estudiara la relación entre el mundo físico y el mundo psíquico. Diez años más tarde aparecería publicado su libro *Elemente der psychophysik*. La medición es una característica básica del conocimiento científico y, en este sentido, constituyó todo un desafío plantearse la aplicación de medidas a los procesos mentales. Muchos debates prosiguieron a esta idea inicialmente planteada por Fechner. Desde el siglo XVIII, los crecientes hallazgos de la física permitieron pensar en la posibilidad de entender el funcionamiento animal o humano (y particularmente, el funcionamiento de los procesos perceptivos) en términos de métodos desarrollados originalmente por los físicos. De hecho, basta recordar que algunas dimensiones físicas como la luz, el color o el sonido se definen precisamente a partir de la percepción humana. Incluso nociones como *infrarrojo*, *ultravioleta* o *ultrasonido* se definen a partir de los límites de los sistemas sensoriales humanos. Entonces, cabe preguntarse: ¿cómo se evalúan precisamente estos límites? ¿Cómo se estudian mecanismos que no son directamente observables?

La mayoría de las ciencias naturales enfrentan el problema de cómo estudiar mecanismos no observables y, por lo tanto, se interesan en los fenómenos que no son directamente accesibles al observador, pero que –sin embargo– deben ser estudiados a partir de los efectos observables. En este sentido, la psicofísica y, de manera más general, la psicología no difieren demasiado de las restantes ciencias. En psicología se estudian comportamientos, es decir, respuestas abiertas producidas por sujetos humanos (y no humanos) en relación con ciertas reglas experimentales. El material básico está compuesto por dos variables observables: los estímulos y las respuestas ($R = f(E)$). El objetivo de la investigación psicofísica no se restringe a la descripción de esta relación, sino que pretende inferir los mecanismos internos que explican el hecho de que las respuestas no sean iguales a los estímulos. En esta dirección, se necesitan modelos que validen estas interpretaciones.

Con anterioridad se mencionaron los fenómenos de contraste simultáneo, explicados a través de las propiedades de las neuronas ganglionares de la retina (el papel de las interacciones laterales que modifican su tasa de disparo). Sin embargo, al parecer ésta es sólo una parte de la explicación, pues todavía no se conoce del todo bien el mecanismo. Además, a veces el contexto desempeña un papel tan determinante que es difícil explicar el fenómeno sólo a través del *output* de las células ganglionares. Un buen ejemplo de estas influencias del contexto puede verse en la ilusión *The checker-shadow illusion* propuesta por E. H. Adelson en 1995 (Fig. 10-21) (v. Material web. Animaciones y videos. Animación interactiva de la ilusión de *shadow-checkerboard*).

La percepción del brillo depende, por lo tanto, de las infinitas combinaciones de la luminancia y también de las experiencias empíricas de las interacciones anteriores con los estímulos (tanto de la especie como del individuo). Al decir de Dale Purves, la percepción del brillo parece ser una construcción dinámica que tiene en cuenta también el conocimiento de experiencias empíricas pasadas. Es más eficaz responder a las fuentes de luminancia del mundo y su interacción que a una intensidad de luz específica sin tener en cuenta el contexto donde está inserta. La idea que debe tenerse presente es que la visión depende fundamentalmente de una estrategia de procesamiento estadístico, en detrimento de un procesamiento determinista de los atributos de los estímulos.

Desde luego, los psicofísicos se interesaron por esta cuestión: ¿cómo medir la intensidad percibida? Para este fin, han creado una serie de métodos psicofísicos para medir y establecer una relación entre el estímulo físico y lo que se percibe. A través de muchos ensayos, se obtiene una función de la relación entre la intensidad física de los estímulos y lo que se percibe y, a partir de ella, se calculan los umbrales de detección. La función representa la probabilidad de detección de un estímulo en función de su intensidad. El umbral será el valor medio de la distribución de respuestas, estableciendo así una relación entre el estímulo físico y la percepción de ese estímulo físico.

> La percepción del brillo permite distinguir objetos. En los casos en que las diferencias de luminancia son muy sutiles o inexistentes, la percepción del color añadirá otra dimensión perceptiva que resultará especialmente útil.

¿Cómo vemos los colores?

El color es un aspecto relevante del mundo y se lo ha estudiado desde diversas disciplinas, como la física, la fisiología, las ciencias de la computación, la lingüística, la antropología y la neurobiología, entre otras. Pero, ¿qué es el color? La experiencia de color (también denominada iluminancia) que tenemos conscientemente proviene de tres atributos básicos: tono o matiz, saturación y brillo. El matiz o tono permite diferenciar el verde del azul, o sea, posibilita la distinción entre dos colores. Refiere, por tanto, al aspecto cromático de la luz. La saturación corresponde a la cantidad de tonalidad que hay en la luz. De forma simple, se podría decir que es el grado de mezcla con el blanco que presenta un estímulo cromático, o sea, el grado en que el estímulo se aparta de un gris neutral. Un color rosa sería un rojo con poca saturación.

Sin embargo, por encima de todas las características específicas del color, se debe tener en cuenta que el color es una construcción perceptiva. Evidentemente, es una construcción que guarda relación con la composición espectral de la luz que llega a la retina, pero es importante recordar que el mundo físico no tiene color de por sí. El color es una propiedad psicofísica que las personas atribuyen a los objetos a partir de la captación de diferentes frecuencias de radiaciones electromagnéticas.

Tradicionalmente, se han usado dos estrategias para comprender la codificación del color: la psicofísica y la fisiológica. La primera fue pionera en el estudio del color, a través de experimentos realizados por Young y von Helmoltz, quienes formularon la teoría tricromática mencionada previamente (v. Distribución de los fotorreceptores en la retina). En ella se

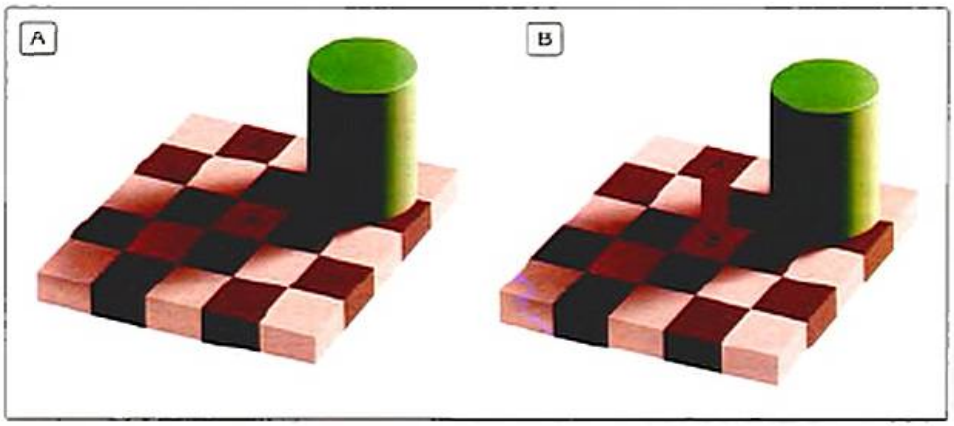


Figura 10-21. *The checker-shadow illusion*, descubierta por Edward H. Adelson en 1995. A) Ambos cuadrados, A y B, tienen la misma tonalidad de color (parecen diferentes ¿verdad?). B) Al ser delimitados por dos barras del mismo color, se puede observar que, efectivamente, ambos cuadrados tienen el mismo color. Como fácilmente se comprueba mirando ambas figuras, el contexto es determinante. Para el sistema visual, el contexto es una pista que influye bastante a la hora de determinar el brillo de los objetos, una vez que la medición de la luz que proviene de una superficie (luminancia), por sí sola, no es suficiente. El sistema visual utiliza varios trucos para determinar dónde están las sombras y la manera de compensarlas, con el fin de determinar el tono de gris que pertenece a la superficie. Una pista es el contraste local: el cuadrado B de la figura, está rodeado de cuadrados más oscuros. Así, a pesar de que B es físicamente más oscuro, no lo es en comparación con sus vecinos, resultando perceptivamente más claro que el cuadrado A, que –por el contrario– es más oscuro que sus vecinos. Otra pista es ofrecida también por la sombra, con sus bordes suaves o difuminados (A está situado bajo la luz y B bajo la sombra).

postulan tres sensaciones de color fundamentales: rojo, verde y azul. Dicha propuesta proviene de los resultados de sus experimentos en los que se solicitaba a los participantes la manipulación de la luminancia de estos tres colores primarios para formar un color único. Dos o cuatro colores para el mismo objetivo resultaron ser irrelevantes. La teoría resultó congruente con la fisiología: la codificación del color se basa en los tres tipos de conos descritos antes.

Cada uno de los tres tipos de conos tiene una sensibilidad diferente según la longitud de onda a la cual están sintonizados. Los conos C («azules»), de sensibilidad máxima a las onda cortas, representan un 5-10 % del total de población de conos; los conos M («verdes»), con su sensibilidad máxima a las longitudes de onda media, son aproximadamente el 40 % del total, y hasta el 50 % de la población de conos son conos L («rojos»), sensibles a las ondas largas. La proporción de cada tipo de cono, según DeValois y DeValois es de 1:5:10. La combinación de los fotopigmentos de estos tres tipos de conos permite la discriminación de más de 10 millones de colores (v. tabla 10-2 para conocer algunos de los déficit más habituales relacionados con la percepción del color).

Sin embargo, a finales del siglo XIX surgió de la mano de Ewald Hering la *teoría de los procesos oponentes*. Sus experimentos demostraron que ciertas combinaciones de colores resultan imposibles. Por ejemplo, es muy difícil imaginarse un rojo verdoso o un azul amarillento. A partir de esta idea, Hering propuso su teoría basada en la existencia de tres pares de colores que se oponen (azul-amarillo; rojo-verde y negro-blanco).

> El lector puede comprobar el efecto que pone de manifiesto el fenómeno de los colores oponentes: debe observar un color (p. ej., verde) por un minuto aproximadamente –tiempo para la adaptación de las células involucradas– y luego dirigir su mirada hacia una zona acromática. Se verá, seguramente, el color opuesto (en este caso, rojo).

Ya entrada la mitad del siglo XX, Hurvich y Jameson permitieron la reconciliación de la teoría tricromática con la de los procesos oponentes, postulando que, al inicio están los tres tipos de receptores en la retina con diferente grado de activación y, en una segunda fase, se codificaría en términos de procesos oponentes. DeValois y sus colaboradores aportaron evidencia empírica desde la fisiología a las conclusiones de Hurvich y Jameson.

Tabla 10-2. Algunas de las alteraciones más conocidas en la percepción del color

- **Acromatopsia** (ceguera al color): las personas sólo pueden basar su discriminación en la dimensión brillo-claridad
- **Dicromatopsia:**
  - Protanopia: las personas no tienen fotorreceptores L, por lo cual sólo serán capaces de ver colores a partir de las combinaciones de verde y azul
  - Deuteranopia: las personas no tienen fotorreceptores M y, por ello, sólo verán colores resultantes de la combinación de azul y rojo

De hecho, como ya se mencionó, las células ganglionares retinianas y las del núcleo geniculado lateral codifican antagónicamente entre el centro y la periferia de sus campos receptivos. De forma análoga, existen neuronas que son excitadas en el centro por los conos tipo L (onda larga, codifican el rojo) e inhibidas en la periferia por los conos tipo M (onda media, codifican el verde). Este tipo de estimulación antagónica es la base fisiológica de la percepción de colores oponentes. El procesamiento del par azul-amarillo se da de forma análoga al par rojo-verde.

Asimismo, se sabe que las respuestas oponentes que se producen en las células del núcleo geniculado lateral también ocurren en V1. Después del procesamiento en V1, la información sobre el color parece procesarse fundamentalmente en el área V4 de la corteza, que pertenece a la vía ventral. Estudios de neuroimagen muestran que una lesión en esta área produce ceguera al color (acromatopsia). Las personas pierden la capacidad de ver el mundo en colores, percibiéndolo, en su lugar, en tonalidades grises. A pesar de que se mantienen intactos los otros aspectos de la visión, estas personas no pueden percibir color, aunque no haya ningún tipo de fallo en sus receptores. Estas personas pueden perfectamente dibujar un sol, por ejemplo, pero no podrán pintarlo de color amarillo.

La percepción del color puede cambiar variando el contexto en el que se sitúa un determinado color. Se pueden dar dos fenómenos perceptivos: el primero de ellos es el *contraste del color*, en el que dos estímulos producen la misma longitud de onda aunque, al ser inmersos en otros colores de la escena, pueden parecer diferentes colores. El segundo fenómeno es la *constancia del color*, que se refiere al hecho de que estímulos de diferentes longitudes de onda parecen tener el mismo color debido al contexto. De esta forma, el color, como el brillo, son siempre relativos al contexto en que se perciben.

La mayoría de los casos de acromatopsia cortical coinciden en que la zona mayoritariamente afectada es al área V4. Zeki se refirió a esta área como el área especializada en el procesamiento del color. Si bien los casos de acromatopsia cortical evidencian una separación anatómica del procesamiento cromático y acromático, no es una prueba de su exclusividad (del área V4). Algunos de estos pacientes presentan también otros déficits visuales, por ejemplo, prosopagnosia (incapacidad para reconocer rostros). Esto hace pensar que el área V4 podría estar implicada en diferentes tipos de procesamiento visual.

El papel de las áreas visuales corticales en la percepción del movimiento y del color está respaldado por evidencia de aumentos en la actividad no sólo durante la presentación de los estímulos relevantes (p. ej., de colores o movimiento), sino también por el registro de actividad durante los períodos en que los participantes experimentan postefectos de las imágenes de movimiento o color (Fig. 10-22).

> El área V4 responde selectivamente al color de un estímulo visual sin que se procese la dirección del movimiento. Al contrario, las neuronas de V5 responden al movimiento de un objeto sin que tengan en cuenta su color. Esto refuerza la existencia de dos vías especializadas para diferentes aspectos de la escena visual, la vía ventral (de la cual forma parte el área V4) y la vía dorsal (que engloba al área mediotemporal o V5).

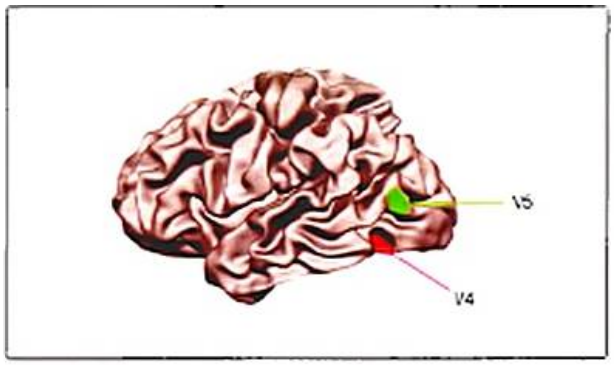


Figura 10-22. Localización cerebral de las áreas V4 y V5.

¿Cómo vemos el movimiento?

La percepción del movimiento sirve para detectar, segregar, guiar e identificar un objeto móvil. Detectar el movimiento es ciertamente una capacidad muy importante para la supervivencia: para percibir un coche que viene en nuestra dirección o para que un jugador de baloncesto pueda reaccionar con rapidez ante una pelota que se aproxima abruptamente. Si uno piensa en un objeto moviéndose, fácilmente se da cuenta de que es necesaria una integración constante de la información para ver el movimiento de forma continua. Se tiene la percepción de que esto sucede así, de manera continua, a pesar de que las células de la retina disparan de forma discreta. Como postuló Nakayama en 1985, el movimiento se percibe directamente sin la necesidad de pasar por el cómputo del desplazamiento del objeto. La ilusión de la catarata *(water fall illusion)* o cualquier postefecto de movimiento permiten verificar empíricamente la validez de este postulado. Si uno mira fijamente un punto del agua que cae en una cascada durante un minuto y luego bruscamente cambia el punto de fijación de su mirada hacia algún objeto estático cercano (puede ser alguna de las rocas vecinas a la cascada), estas rocas parecerán estar moviéndose ligeramente hacia arriba (el movimiento opuesto). Estas ilusiones se explican por la adaptación de las neuronas visuales que responden de forma selectiva a los contornos de movimiento de la imagen. Así, en ausencia de imágenes en movimiento, las células sensibles a las direcciones opuestas muestran respuestas más o menos similares, lo que lleva a esta ilusión de movimiento (v. Material web. Animaciones y videos. Video de *water fall illusion*).

Se analizará ahora la neuroanatomía funcional de la percepción del movimiento de un objeto en el campo visual. En la retina se encuentran las primeras células sensibles al movimiento, las células ganglionares M, que tienen una alta resolución temporal y se localizan en su mayor parte en la periferia. Ellas son las encargadas de detectar si un objeto se mueve en la periferia, lo que resulta esencial para garantizar la supervivencia. Como se señaló con anterioridad, el sistema visual tiene una pobre resolución espacial en la periferia. Por esta razón, resulta esencial que exista un mecanismo muy ágil de detección del movimiento (implementado a través de las células M) que permita la rápida detección de un objeto en movimiento que será posteriormente fovealizado a fin de detectar si se trata de un objeto potencialmente peligroso o no. La presencia de movimiento en la periferia activa un mecanismo por el cual el individuo tiende a realizar un reflejo y redirigir la mirada, a través de un movimiento sacádico de los ojos (o de la cabeza) de forma que el objeto que se ha de identificar se encuentre ahora en la fóvea (v. Movimientos oculares, más adelante). De esta manera, el sistema implementa un mecanismo de alta eficacia con un coste computacional de procesamiento relativamente bajo.

La información sobre el movimiento comienza entonces con la detección en los campos receptivos de las neuronas de la retina. El patrón de movimiento se construye teniendo en cuenta la dirección y la velocidad del movimiento. Así, un vector de movimiento se descompone en dos vectores ortogonales: uno paralelo a la orientación del contorno en movimiento y otro perpendicular a éste. Esto hace que la observación de un movimiento a través de los pequeños campos receptivos de las células de la retina (o incluso de V1) resulte ambigua. En definitiva, el hecho de que un detector de movimiento «observe» el mundo a través de su pequeña «ventana» implica que el movimiento local de cualquier contorno resulte ambiguo. El detector sólo será capaz de codificar la información de uno de los dos vectores componentes del movimiento: el perpendicular a la orientación del contorno y, por consiguiente, diferentes movimientos resultarán idénticos para la «mirada» de los detectores. Este problema computacional es conocido como el problema de la apertura (v. Material web. Animaciones y videos. El problema de la apertura) y genera ambigüedad para toda la primera fase de análisis de la información de movimiento, que parece estar implementada mediante campos receptivos pequeños en la retina, el núcleo geniculado lateral y V1). Será en el área mediotemporal donde ocurrirá el primer proceso de integración de las señales locales para detectar movimiento global. El patrón de movimiento global se construye entonces a partir de una serie de reglas que el sistema visual utiliza para computar la señal global a partir de las señales ambiguas provenientes del movimiento local de la imagen. De manera análoga, al detectar movimiento en profundidad (expansión/contracción) se integran –presumiblemente en el área mediotemporal superior– las señales locales de movimiento de los bordes del objeto.

Por otro lado, la percepción del movimiento trae consigo el problema de la localización de los objetos en el momento adecuado, debido al problema de las demoras neurales en el sistema nervioso. Es decir, ¿cómo se sabe que el objeto en movimiento está donde uno lo está viendo, si en el instante en que se es consciente de ello seguramente ya no esté allí?

La percepción visual, como todo procesamiento de información en el sistema nervioso, supone una demora entre el momento en que ocurren los estímulos en la realidad y el momento en que éstos son percibidos. Este «retraso» no resulta un verdadero problema cuando se perciben objetos estáticos, pero puede resultar determinante para la supervivencia en algunas situaciones de la vida cotidiana en las que la persona interactúa con objetos en movimiento a grandes velocidades (p. ej., cuando conduce un vehículo). El cerebro parece tener mecanismos implementados que intentan compensar este re-

traso, al menos, en la percepción de los estímulos en movimiento. A este fenómeno se lo conoce como el problema de las demoras neurales *(neural delays)* y en las últimas dos décadas ha sido intensamente investigado por los científicos de la visión. Muchas de esas investigaciones han utilizado el paradigma experimental de una ilusión visual que se conoce con el nombre de «efecto *flash-lag*».

El efecto *flash-lag* es un fenómeno perceptivo que ocurre cuando un *flash* (un objeto que aparece tan sólo durante unos pocos milisegundos) se presenta sobre un objeto en movimiento continuo. En ese tipo de situaciones, los seres humanos perciben al *flash* como si estuviera atrasado con respecto al objeto en movimiento. Esta ilusión visual permite comprobar empíricamente la diferencia temporal que existe en la percepción de objetos estáticos y objetos en movimiento.

Para percibir un objeto en movimiento las células ganglionares de la retina son excitadas por la presencia de un objeto, transmiten esa información a la correspondiente zona cortical retinotópica, y es el pico de la activación cortical el que registrará la posición del objeto; sin embargo, si el objeto está en movimiento, ese registro difiere de la nueva posición real del objeto en el mundo físico y, por esa razón, no está de acuerdo con las coordenadas actuales de la zona cortical retinotópica. Por lo tanto, el observador no puede percibir sus coordenadas reales y, en este sentido, los retrasos neuronales también implican un error en la localización de los objetos en movimiento (en la literatura anglosajona, denominado *mislocalization*). Esto podría ser un verdadero problema para la interacción con los objetos que se mueven en el mundo real, ya que no percibirlos en el momento adecuado puede resultar una amenaza para la supervivencia. Por lo tanto, el sistema debe implementar algún tipo de compensación de esta demora, al menos para el caso de los objetos en movimiento.

Sobre este punto en concreto (referente a la solución que implementa el sistema visual al problema de las demoras neurales en el caso de objetos en movimiento) se ha venido debatiendo fuertemente en los últimos años. Lamentablemente, aún no existe un acuerdo total sobre cómo se implementa dicha solución, pero se sabe que un objeto en movimiento requiere ser procesado a alta velocidad. Algunos autores, entre ellos algunos de los autores de este capítulo, han postulado un mecanismo de preactivación neuronal en las conexiones horizontales de la corteza visual primaria que podría estar en la base de las posibilidades del sistema para compensar estas demoras en los objetos en movimiento (v. Material web. Enlaces de interés).

Con el fin de integrar el movimiento detectado, diferentes áreas de la corteza cerebral se ven implicadas. El área encargada de procesar movimiento de manera global es el área V5 o temporal media. Es en esta etapa cuando la información se integra en una señal de movimiento global de los objetos y localizaciones. El área temporal media se sitúa lateral y ventralmente en el lóbulo temporal (fig. 10-23) y sus neuronas son selectivas al movimiento y a la dirección, con grandes campos receptivos –en comparación con las neuronas de V1– que permiten la integración y, por consiguiente, la posibilidad de desambiguar las señales provenientes de la detección local de movimiento que se realiza en los niveles anteriores (retina y V1).

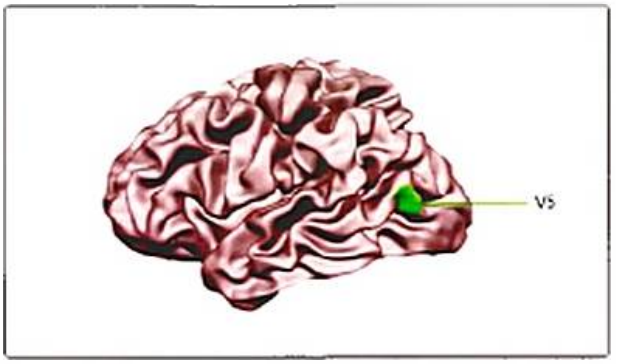


Figura 10-23. Área V5 o mediotemporal.

Una lesión de la corteza visual de asociación correspondiente a la región V5 causa un síndrome denominado acinetopsia o ceguera al movimiento. De forma añadida, se ha podido comprobar que la inactivación de esta región mediante estimulación magnética transcraneal provoca una alteración temporal de la percepción del movimiento. Asimismo, los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que la percepción de estímulos en movimiento activa esta región. Estos datos tomados en su conjunto muestran, en primer lugar, que esta región es importante para integrar la percepción del movimiento y, en segundo lugar, la importancia de percibir movimiento en el día a día. Verter el agua en un vaso o cruzar la calle pueden convertirse en tareas imposibles si no se puede percibir movimiento. Las personas con acinetopsia no saben cuándo parar de verter el agua, ya que no son capaces de percibir cuándo el vaso está lleno. Al cruzar la calle ven el coche muy lejos y, de repente, el coche está justo en frente de ellos. Esta lesión tiene un impacto negativo en sus vidas por una razón importante: no pueden predecir el medio ambiente y, en consecuencia, no pueden adaptar su comportamiento e interactuar adecuadamente con el mundo que los rodea. Por otro lado, presentan también dificultades para realizar tareas como la captura de objetos, seguir conversaciones y percibir cambios en las expresiones faciales. Al considerar los pacientes con acinetopsia, se puede entender el valor de la percepción del movimiento y, en concreto, la importancia de percibir las cosas de una manera fluida, lo que necesariamente requiere poder integrar imágenes a alta frecuencia temporal.

La capacidad de percibir formas a partir del movimiento se relaciona con la capacidad de reconocimiento del modo de andar de las personas. Parece ser que esta capacidad depende de una región de la corteza ubicada en el margen ventral del extremo posterior del surco temporal superior.

> La lesión de la corteza de asociación visual correspondiente a la región V5 o su interrupción temporal con técnicas de estimulación cerebral no invasiva afectan la capacidad de percepción del movimiento. Asimismo, esta región se activa mientras se perciben estímulos en movimiento.

¿Cómo vemos los objetos?

Los seres humanos experimentan continuamente una percepción rica y congruente de los objetos que parece una construcción simple y sencilla, pero no es así. Aunque en un inicio las neuronas codifican simples trazos de un objeto, luego en la corteza se juntan varios fragmentos de información para construir una percepción válida y congruente con el entorno. En teoría, este proceso debería ser lento. Pero, por el contrario, resulta increíble la capacidad del ser humano para reconocer y distinguir objetos muy rápidamente, a pesar de que los objetos varían constantemente en sus atributos básicos como el brillo de sus superficies, el color, el tamaño o la forma. Se es capaz, por ejemplo, de categorizar imágenes entre animales y coches en tan sólo 150 ms, como demuestran los experimentos de Van Rullen y Thorpe.

Para percibir formas (u objetos) es necesario identificar las características geométricas del objeto en cuestión. Las características primitivas de un objeto están dadas por las características de las líneas que lo componen. De esta manera, resulta imprescindible detectar, por ejemplo, la longitud de las líneas. Este, aparentemente, sencillo proceso de identificación de la longitud de una línea presenta interesantes complicaciones perceptivas, ya que el sistema no sólo considera la información relativa a la distancia entre dos puntos para computar la longitud de la línea, sino que también considera la orientación de dicha línea. De esta manera, como ya mostró Wundt en 1862, líneas de la misma longitud parecen no tener la misma longitud según que su orientación sea horizontal o vertical.

Esta ilusión (conocida como la ilusión de la vertical/horizontal), así como el resto de ilusiones mencionadas a lo largo de este capítulo, muestran claramente que la percepción de la forma en los seres humanos está lejos de ser un asunto sencillo. El percepto no corresponde al simple reflejo de la realidad física. De hecho, es importante tener presente cuando se habla de percepción de la forma aquella afirmación de los psicólogos de la Gestalt a principios del siglo XX en cuanto a que la forma percibida es una propiedad no intrínseca de los componentes de un objeto. Los seres humanos son estructuradores activos del entorno y, por lo tanto, existen procesos y leyes que de alguna manera median entre los objetos del mundo físico y la percepción que las personas tienen de ellos.

La Escuela de la Gestalt propuso varias de esas leyes o principios de organización perceptiva que en la actualidad los ingenieros intentan implementar en los sistemas de visión artificial, con el objetivo de optimizar los procesos visuales de los robots. La mayoría de las leyes propuestas por la Gestalt son aún vigentes aunque no se tiene aún un claro panorama de las razones que explican su funcionamiento. En la figura 10-24 se describen algunas de estas leyes de organización perceptiva que explican las características generales a partir de las cuales los seres humanos estructuran la información visual del mundo.

Los estudios anatómicos y electrofisiológicos en monos han llevado al descubrimiento de una multitud de zonas en los lóbulos occipital, parietal y temporal involucradas en el procesamiento de la codificación de atributos de forma. Cada una de estas áreas contiene un mapa del espacio visual, y

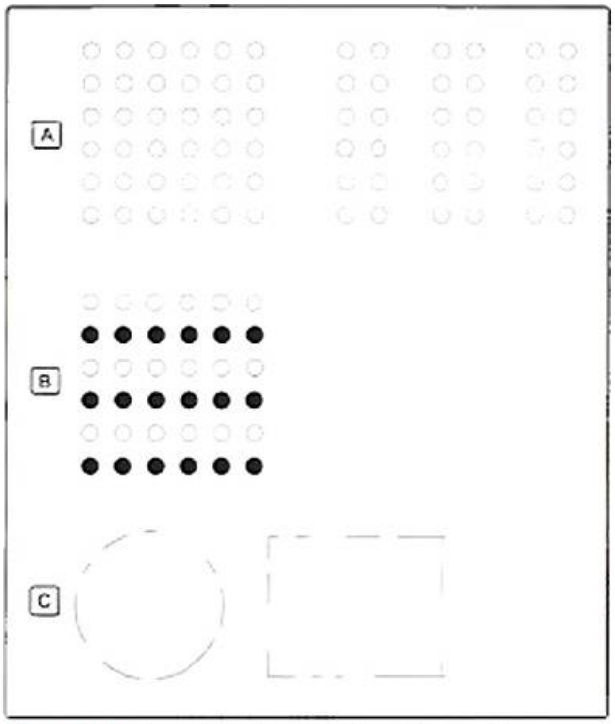


Figura 10-24. Leyes de la Gestalt. **A)** Ley de la proximidad: como se dará cuenta el lector, se tiende a agrupar perceptivamente objetos cercanos. Obsérvese cómo los elementos que están más próximos se perciben como un todo organizado. Se tiende a agrupar esta figura en dos diferentes imágenes: la primera, un cuadrado; la segunda, tres rectángulos iguales. **B)** Ley de semejanza: en esta figura, el lector percibirá seguramente tres líneas negras de seis puntos dispuestas horizontalmente y no, por ejemplo, seis líneas verticales de color blanco y negro. La semejanza depende de las relaciones entre color, tamaño forma y brillo de los objetos. **C)** Ley del cierre: partes incompletas de la figura tienden a ser completadas, para formar una figura completa. Con seguridad, el lector observará un círculo o un rectángulo, a pesar de que les falten líneas para, efectivamente, ser un círculo o un rectángulo.

cada una depende en gran medida de V1 para su activación. Las propiedades de respuesta de las neuronas en algunas de estas regiones muestran que están especializadas en diferentes aspectos de la escena visual (células sensibles a la orientación del objeto, la luz, patrones de luz y velocidad, distancia, etc.). Así, por ejemplo, el área V2 parece clave para la codificación de formas complejas, lo que sugiere cierta integración de los atributos procesados en V1. Dado que es difícil lesionar de forma específica las áreas V2 y V3 de los animales de laboratorio, debido a su localización, todavía no se sabe mucho acerca de las funciones de estas regiones. No obstante, a través del registro de una única neurona en el área inferotemporal, se han revelado las características funcionales de estas células, que reciben *inputs* de V3 y V4. Las neuronas inferotemporales pueden responder a un objeto cualquiera sea su orientación o tamaño (teniendo así gran tolerancia), mientras que otras neuronas responden más activamente a un objeto en una orientación o tamaño específicos, teniendo poca invariancia (poca tolerancia). Esto aporta evidencia por parte de la neurociencia cognitiva para

argumentar que el reconocimiento de objetos puede ser tanto desde el punto de vista invariante como desde el punto de vista dependiente, combinados cooperativamente para producir el reconocimiento de un objeto. Si se pide al lector que imagine ahora una bicicleta, seguramente la imaginará de perfil; en este caso se crea una imagen desde el punto de vista dependiente.

Desde la década de 1990 se han empleado técnicas de neuroimagen funcional para conocer la actividad cerebral y sus relaciones, detectando los cambios asociados en el flujo sanguíneo. Siguiendo esta línea, se han realizado diversas investigaciones con el fin de poder determinar qué áreas son responsables del procesamiento de determinadas características visuales. Por un lado, se obtuvieron resultados que mostraron que una parte de la corteza occipital, el complejo occipital lateral (Fig. 10-25), está implicada en la percepción de la forma de los objetos. Su activación se relaciona con el procesamiento de la información de más alto nivel acerca de la forma del objeto, teniendo más activación durante la visualización de objetos (flores, coches, manos y letras) que en la visualización de estímulos mezclados. Por otro lado, existe también mucha evidencia de que el área parahipocampal del lugar (Fig. 10-26), una subregión de la corteza parahipocampal, desempeña un papel fundamental en la codificación y el reconocimiento de escenas (más bien que de caras o de objetos). Prueba de su importancia son las lesiones en esta zona, que provocan incapacidad en el reconocimiento visual de las escenas, a pesar de que sí pueden reconocer los objetos de éstas (personas, muebles, etc.). El área parahipocampal del lugar, es a menudo considerada el complemento del área fusiforme facial (Fig. 10-27). El área fusiforme facial se destaca por ser una región determinante en el reconocimiento de caras. Una lesión en esta área puede provocar un tipo de agnosia, la prosopagnosia (v. texto complementario).

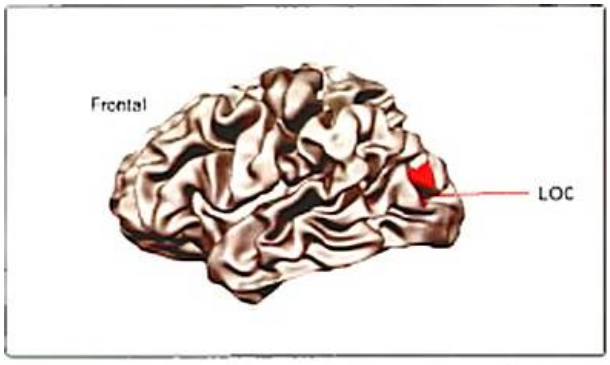


Figura 10-25. Localización cerebral del complejo occipital lateral (*lateral occipital complex*, LOC).

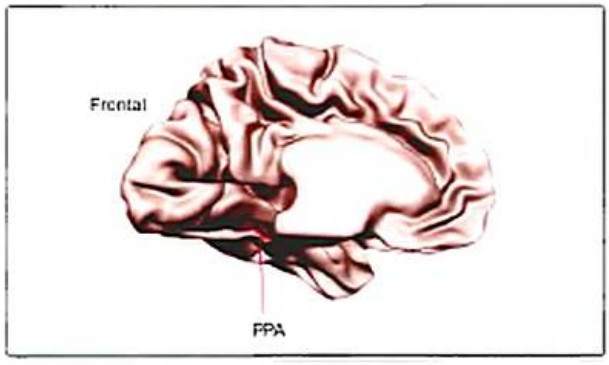


Figura 10-26. Localización cerebral del área parahipocampal del lugar (*place parahipocampal area*, PPA).

El concepto de agnosia visual se utiliza para designar déficits de reconocimiento visual que no pueden explicarse a partir de trastornos sensoriales, alteraciones del lenguaje o deterioros mentales graves. La mayoría de las agnosias visuales parecen estar provocadas por accidentes cerebrovasculares, con consecuencias en las áreas V2, V3 y posiblemente en otras áreas de la corteza visual. Las lesiones de este tipo suelen tener una representación clara en ambos lados de los lóbulos occipitales.

La *agnosia de la forma* consiste fundamentalmente en la incapacidad de organizar la información sensorial en una forma determinada mediante la discriminación del contorno del estímulo frente al fondo. Estas funciones parecen relacionarse claramente con las del área V2.

Históricamente, se han divido dos tipos de agnosias:

- *Agnosia visual aperceptiva*: los pacientes son incapaces de dibujar un objeto o describir un objeto, con todos sus elementos. Este tipo de agnosia suele aparecer por una lesión cerebral bilateral posterior.
- *Agnosia visual asociativa*: no reconocen los objetos, pero son capaces de describirlos y dibujarlos copiando. El procesamiento perceptivo está esencialmente intacto, el problema se debe al acceder a la memoria largo plazo.

  Dentro de este tipo de agnosias se encuentra la *prosopagnosia*, que determina la dificultad de un paciente para reconocer caras, incluyendo su propia cara. Es un déficit específico que en general permite que el paciente pueda describir sin problemas el tamaño de las cejas o la forma de la boca, aunque le resulte imposible agrupar toda esa información para identificar una cara en concreto. Varios estudios han mostrado, mediante técnicas de neuroimagen, una mayor actividad celular en una pequeña parte de la corteza inferotemporal, la circunvolución fusiforme anterior, cuando los participantes observaban rostros, en comparación con el momento en que observan objetos. Los estudios parecen indicar que esta área es específica para el procesamiento de rostros, aunque evidentemente existe un fuerte debate aún respecto a este grado de especificidad para las áreas de la corteza.

Además, las neuronas de la vía ventral exhiben propiedades para el reconocimiento de objetos, la forma, el color y la textura. Allí se encuentran centros específicos como el área inferotemporal, que se relacionan directamente con el reconocimiento específico de los objetos, como una mesa, una

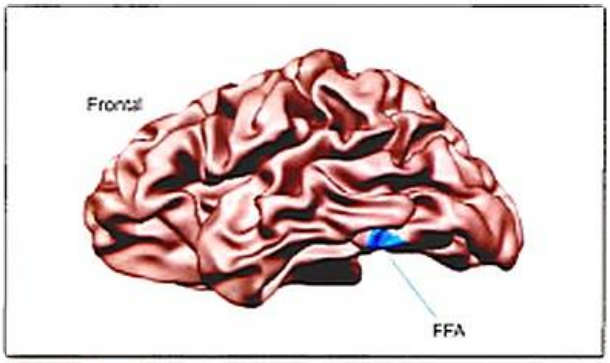


Figura 10-27. Localización cerebral del área fusiforme facial (*facial fusiform area*, FFA).

silla o hasta un rostro humano. En los niveles más altos en esta vía, las neuronas son más selectivas a las caras y a los objetos. Las lesiones en esta área provocan las denominadas agnosias visuales.

¿ Las lesiones en algunas de las áreas visuales permiten construir mejor el rompecabezas de cómo se reconoce un objeto y qué áreas están implicadas. Los pacientes que padecen agnosia visual no logran reconocer visualmente los objetos, a pesar de que tanto la agudeza visual como la memoria se encuentran intactas. Este tipo de agnosias muestra cómo el reconocimiento de objetos involucra varios pasos en el procesamiento de la información visual, desde la discriminación de la forma a la integración de la información conceptual.

PERCEPCIÓN-ACCIÓN: DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA

En la exploración habitual del mundo, los ojos saltan de un punto al otro de la escena con movimientos rápidos denominados sacadas. El único acceso al mundo (visual) es la imagen que éste proyecta sobre las retinas y ésta cambia cada vez que los ojos se mueven de un punto de fijación a otro. ¿Por qué no percibimos que todo se mueve?

Un sencillo experimento permite apreciar la significación de esto: fije el lector la vista en algún punto en la escena visual delante de él y presione lateralmente y con delicadeza uno de los globos oculares: verá que el mundo percibido «salta» con cada movimiento aplicado al ojo por el dedo.

Este pequeño experimento muestra claramente el fuerte vínculo que existe entre nuestra percepción del mundo y las acciones concretas que somos capaces de desplegar, en este caso: los movimientos de exploración de los ojos (o de la cabeza).

Como se señaló en el capítulo 9, percibir es una *acción cognitiva*. El significado de un objeto percibido no se limita a sus características visuales o sus atributos de color, brillo o forma, sino que surge de las potenciales acciones que puede desplegar el observador a la vista de ese objeto. La percepción no es sólo un proceso en el cerebro, sino una especie de actividad del cuerpo como un todo. El individuo es el propio creador de su experiencia perceptiva y, por lo tanto, es –al mismo tiempo– un sujeto que percibe y que actúa (potencialmente). La percepción implica también un compromiso motor por parte del individuo.

Movimientos oculares

Los ojos son órganos con un sinfín de posibilidades. Están controlados por seis tipos de músculos que orientan el ojo en dirección vertical, horizontal o circular. Estos músculos, a su vez, son controlados por los nervios craneales III, IV y VI. La actividad muscular, el propio sistema visual y la mirada se coordinan y retroalimentan constantemente para proporcionar una experiencia perceptiva visual adecuada al ambiente. Ésta depende de circuitos neuronales específicos que coordinadamente se encargan de codificar la contracción de los músculos oculomotores para lograr la posición adecuada en cada momento.

Se tratarán en detalle algunos de los tipos de movimientos oculares (Tabla 10-3). Los *movimientos sacádicos* se caracterizan por los desplazamientos rápidos de los ojos entre dos puntos de fijación y tienen una duración muy corta, entre 30 y 120 ms. Son importantes, pues permiten que la fóvea vuelva a fijarse en otro punto de interés de la imagen visual.

› Por increíble que parezca, el ser humano realiza alrededor de 200.000 movimientos sacádicos a lo largo del día, casi sin darse cuenta de ello.

Los *movimientos de seguimiento lento* son movimientos voluntarios para mantener estable la proyección del objeto en movimiento, en la fóvea. La velocidad de estos movimientos se adapta al objeto, siempre que este no pase los 45°/segundo. Si bien no se conocen los detalles, parece que las áreas occipitoparietales vinculadas a la percepción del movimiento desempeñan un papel importante en estos movimientos.

Por otro lado, los *movimientos de vergencia* tienen la finalidad de ubicar la proyección de un objeto en zonas correspondientes de ambas retinas. Cuando se mira un objeto muy cercano, ambos ojos deben rotar hacia adentro para una fijación apropiada; este proceso es denominado convergencia. Al contrario, cuando se mira hacia un objeto lejano, los ojos rotan hacia fuera, lo que constituye un movimiento de divergencia.

Tabla 10-3. Diferentes tipos de movimientos oculares

- **Automáticos:** compensación de los movimientos de la cabeza (reflejos vestibulooculares) y del entorno (reflejos optocinéticos) para estabilizar la imagen en la retina y posibilitar la fijación, de forma voluntaria, de la mirada en un determinado punto
- **Voluntarios:** para desplazar la fijación de un punto al otro en el campo visual (movimientos de refijación, sacádicos y sacadas) y para perseguir objetos en movimiento con la mirada (movimientos de seguimiento y de vergencia)
- **Micromovimientos:** se asocian a la fijación ocular: temblor, microsacadas y derivas

Para compensar los movimientos de la cabeza, los ojos giran en dirección opuesta al movimiento de la cabeza: son los denominados reflejos vestibulooculares. Los ojos compensan para poder mantener estable la imagen del objeto en el mismo lugar en la retina. Este reflejo, junto a los reflejos vestíbulo cervical y vestibuloespinal, estabilizan la mirada respecto a los movimientos del cuerpo y la cabeza.

Además de los propios movimientos realizados por los ojos, también el tipo de patrón de esos movimientos, el recorrido visual, puede proporcionar muchas pistas acerca del procesamiento visual. Yarbus (1967) –también comentado en el capítulo 9– fue pionero en interesarse por el patrón de los movimientos del ojo, grabándolos mientras los participantes examinaban una variedad de objetos ante consignas diferentes. En la figura 10-28 se muestra un ejemplo de varios recorridos de la mirada en función de la tarea. Los puntos más densos representan los puntos de fijación: cuanto más grande el punto, más tiempo de fijación indica. Por otro lado, las líneas indican las sacadas, es decir, los movimientos rápidos y balísticos del ojo. Durante la ejecución de estos movimientos, las sacadas, no hay percepción visual debido al mecanismo llamado enmascaramiento o supresión sacádica.

Von Helmholtz y otros psicofísicos se refirieron a la supresión sacádica como una momentánea anestesia visual central. De hecho, varios estudios han aportado evidencia de este momento crítico del sistema visual. La percepción del espacio, el tiempo y los números se ve afectada durante este momento, provocando una distorsión en la percepción: los intervalos de tiempo y espacio se comprimen en casi la mitad de su valor real. El lector puede comprobar la supresión sacádica: debe mirarse los ojos adelante de un espejo y dirigir la mirada de un ojo hacia el otro. No será capaz de ver el movimiento de los ojos viajando de un lado al otro, mientras que si hay otra persona a su lado, ésta sí podrá ver el movimiento de los ojos del lector.

Hoy en día, para realizar este tipo de investigaciones que inició Yarbus se utilizan *eyetrackers*, dispositivos que, a través de rayos infrarrojos, miden la posición de los ojos y el movimiento ocular a partir de la detección de las pupilas, sin necesidad de ningún contacto físico con los ojos de los sujetos experimentales. Las investigaciones realizadas con este instrumento muestran que la trayectoria y la fijación de la mirada dependen de muchos factores, como la tarea que se realiza, el contexto, e incluso los colores de los estímulos, entre otros.

Visión activa

Hasta no hace mucho, se pensaba que el «mapa mental» recogía una imagen del mundo de gran riqueza. El concepto de visión activa supone un cambio en el énfasis, al reconocer que el «mapa» es muy pobre y limitado, siendo la percepción un proceso constructivo, dinámico y activo. La idea es que un observador será capaz de entender un entorno visual de manera eficiente si el sensor interactúa con dicho medio, es decir, si se desplaza activamente a través de él, «sacrificando» partes de la información de dicho entorno de forma selectiva y realizando el análisis visual de los datos sensoriales de forma apropiada.

Este enfoque es contrario al de una percepción pasiva, que suponía que la visión actuaba a modo de cámara fotográfica que reproducía una escena con la cual el observador no tenía

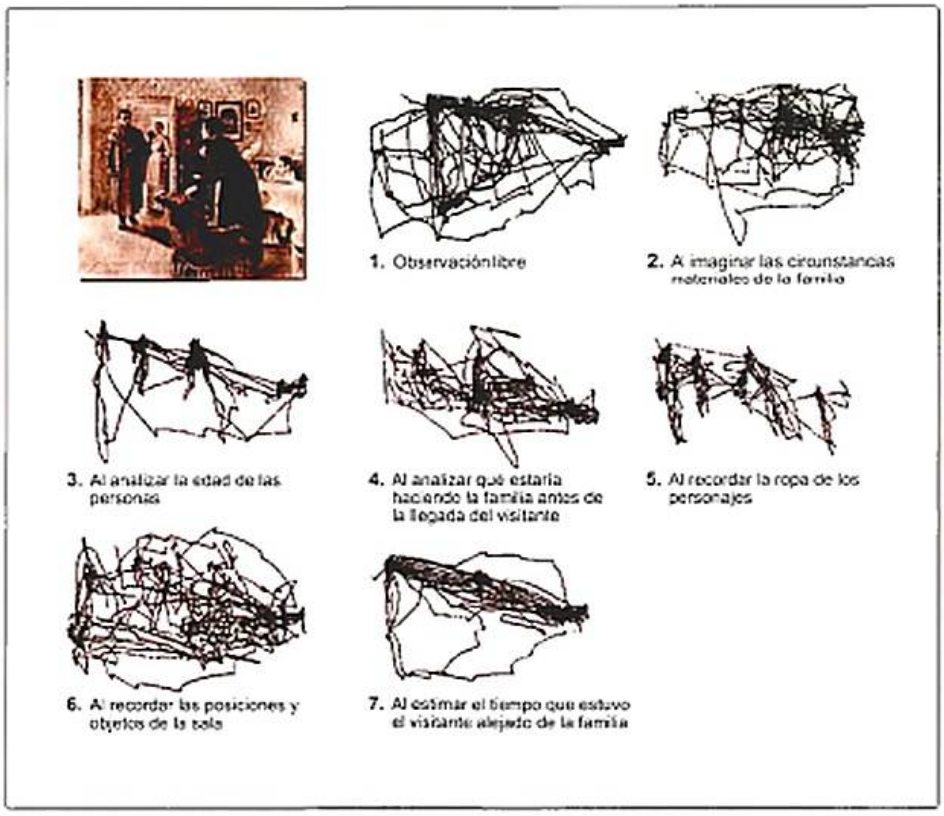


Figura 10-28. *The visitor*. Investigación de Yarbus en la que se muestra cómo el tipo de tarea influye en el movimiento de los ojos, con 3 minutos de grabación.

por qué tener interacción motora. La captura de información visual no se hace tomando una «instantánea» del mundo frente a uno, sino mediante un proceso de exploración activa del campo visual guiado por las necesidades cognitivas del individuo a cada momento. Es un proceso que ocurre en el tiempo y, por lo tanto, supone que el sistema debe generar una estrategia perceptiva ligada a la conducta motora e integrar el conjunto de imágenes sucesivas captadas en el proceso de exploración.

El procesamiento de la información visual necesita un conjunto de habilidades para recoger la información visual del entorno y su integración con los otros sentidos. Al mismo tiempo, incorpora la información integrada con otros factores, como las experiencias del pasado, la motivación y el desarrollo, de modo de comprender lo que se está viviendo. Además, como el lector recordará del capítulo 9, la integración de la información visual con otros sentidos es algo imprescindible para poder realizar acciones como montar en bicicleta o jugar a la pelota. Sin duda, un adecuado desarrollo perceptivo visual es una condición *sine qua non* para desplegar una interacción eficaz con el mundo. En este proceso de ida y vuelta entre le desarrollo perceptivo y el despliegue de acciones el niño desarrolla su pensamiento y capacidades cognoscitivas, como se verá a continuación.

> Buena parte de la corteza de asociación visual del final de la vía dorsal parece disponerse en el surco intraparietal: las áreas intraparietal lateral y ventral participan en la atención visual y en el control de los movimientos sacádicos de los ojos; las áreas intraparietal ventral y media participan en el control visual de los movimientos de alcance y señalamiento de objetos; el área intraparietal anterior, en el control visual de coger y manipular objetos, y el área intraparietal caudal, en la percepción de la profundidad de la estereopsia.

COMENZANDO A VER Y ENTENDER EL MUNDO

Una pregunta frecuente que se hacen los padres y algunos trabajadores de centros educativos se refiere a qué es lo que puede ver el bebé o niño pequeño. Esta pregunta no sólo es derivada de la curiosidad, sino que de ella también se desprenden las posibilidades de estimular tempranamente a un bebé por el canal visual. El desarrollo del sistema visual en los mamíferos en general, y más concretamente del ser humano, depende en gran parte de la cantidad y calidad de los *inputs* que recibe en épocas tempranas. Como con el lenguaje, hay períodos sensibles para ciertas funciones visuales que son plásticos para adaptarse a la estimulación que reciben del ambiente. La privación de ciertos estímulos en crías de mamíferos está asociada a carencias para desarrollar un espectro completo de las capacidades que le corresponden a un adulto. Uno de los desafíos para los estudios en desarrollo visual es comprender estos procesos y su temporización en el desarrollo normal y patológico. Sin embargo, el niño ya viene al mundo con un conjunto importante de competencias visuales que le permiten desplegar sus conductas de exploración y apego.

Desarrollo de habilidades visuales básicas

La visión sufre un desarrollo importante en la temprana infancia, especialmente el primer año, para permitir adaptarse a las exigencias perceptivas del mundo adulto. En el Recuadro 10-5 se presentan dos de los métodos más utilizados para el estudio de la percepción en bebés tan pequeños. Casi todas las habilidades o funciones visuales están presentes desde el nacimiento, aunque en diferentes grados de desarrollo. Por ejemplo, son detectables respuestas electrofisiológicas a la luz y a formas simples (conos o cuadrados) en bebés nacidos antes de término. La capacidad de detección de contrastes altos es otra función que se vuelve más aguda en la primera infancia, y mejora sustancialmente para las frecuencias espaciales bajas en las primeras 10 semanas de vida. De hecho, hacia los 8 años la sensibilidad al contraste alcanza niveles similares a los de los adultos.

La percepción del color en sus tres longitudes de onda (corta, media y larga) también manifiesta variaciones evolutivas según los fotorreceptores implicados, pero todos están en funcionamiento desde el nacimiento del bebé, quien puede hacer diferenciaciones cromáticas a partir de las 6-8 semanas de vida (quizá con la única excepción de la distinción rojo-verde). Por su parte, el campo visual se expande gradualmente, estando los recién nacidos centrados en su eje central y con mejor orientación sobre el campo temporal que sobre el nasal. Los estudios muestran gran variabilidad con respecto al momento en el cual el campo visual del niño equipara completamente al del adulto, pero posiblemente ello se produzca alrededor de los 2 años.

La percepción del movimiento, en cambio, aparece bien desarrollada desde el nacimiento y, dentro de los diferentes

Recuadro 10-5. Principales métodos en el estudio del desarrollo visual

Habituación. Es uno de los paradigmas más utilizados en el estudio de la cognición infantil. Con este procedimiento, se expone al niño a un objeto para que lo observe la cantidad de veces que desee. Se computa el tiempo que lo mira cada vez hasta que se constata una reducción significativa del tiempo que destina a mirarlo, por ejemplo, de un 75 %. Luego se muestran dos objetos, uno es el mismo al que se habituó y otro es nuevo. Desde los pocos meses de edad, los bebés presentan más atención al objeto nuevo, en un proceso llamado deshabituación. Al ser presentado un objeto de similares características, si el tiempo de fijación de la mirada continúa descendiendo, se estima que el niño no ha podido percibir las diferencias.

Mirada preferencial. Este procedimiento se basa en que los bebés prefieren sistemáticamente algunos objetos sobre otros desde recién nacidos (p. ej., formas onduladas sobre formas planas; rostros bonitos sobre rostros feos). En su forma simple, se trata de determinar (entre dos objetos) sobre cuál de los dos fija más la mirada. Al ser utilizado en combinación con la habituación, se habitúa al niño a un estímulo y luego se le presenta un segundo estímulo que difiere del primero en alguna o varias características. En caso de que el niño mire más el segundo estímulo, estaría reconociendo las diferencias entre ambos.

tipos de movimiento, parece haber una preferencia espontánea hacia los movimientos biomecánicos, es decir, los similares a los producidos por el sistema locomotor hominido.

La mayoría de las diferencias conocidas entre el sistema visual del adulto y del bebé parecen deberse a la inmadurez de la retina, ya que difieren en la forma, tamaño y distribución de los conos fotorreceptores. De hecho, la fóvea –que, como se recordará, es el área de donde proviene la mayor precisión y discriminación– es una de las que menos desarrollo tiene durante el primer año. En su entorno, la densidad de los fotorreceptores desciende, el espacio disponible para otros segmentos de los receptores se vuelve cada vez más angosto. En la fóvea, las características morfológicas de los receptores son muy diferentes en la temprana infancia. Los segmentos exteriores de los conos son más cortos y gruesos (en contraposición a la forma alargada y fina de adulto) y contienen menos pigmento visual. Por otro lado, las células en el núcleo interno y las capas de células ganglionares no han migrado todavía hacia los márgenes de la fosa foveal. A medida que el bebé crece, los conos se alargan, quedando más densamente agrupados y migran al centro de la retina formando la fóvea adulta.

¡ La mayor parte de las diferencias entre el sistema visual de un adulto y de un bebé parece deberse a la forma, el tamaño y la distribución de los conos en la retina.

Habilidades innatas y aprendizaje temprano de habilidades visuales

La percepción visual de los recién nacidos ha sido un tema que ha atraído la atención de muchos filósofos y científicos por lo mucho que puede aportar al debate acerca del innatismo frente al empirismo. La pregunta sobre cuál de estas dos posturas filosóficas tiene más sustento basado en evidencia ha motivado el desarrollo de importantes experimentos en el estudio del desarrollo visual, como el experimento de abismo visual (Recuadro 10-6).

Como ya se ha mencionado, los estudios de estas últimas décadas han mostrado que el recién nacido posee un conjunto importante de competencias desde el nacimiento, de forma innata. Haith (1980) informó disposiciones de funcionamiento que guían la exploración visual de los bebés en diversas condiciones de luminosidad. Los bebés también poseen cierta preparación para el mundo en tanto muestran preferencias sistemáticas por ciertos tipos de estímulos sobre otros, los cuales serán presentados en el apartado siguiente.

La visión del bebé también presenta la característica de ser organizada, tanto como la del adulto. El sistema visual del bebé posee constancia visual, especialmente de forma y tamaño, así como le es posible percibir la organización y las relaciones de forma. Estos elementos indican que el bebé humano puede percibir el mundo de forma organizada desde pequeño, familiarizándose con relaciones entre elementos y pudiendo detectar nuevos patrones.

Se han detectado algunos principios de la organización visual del bebé que pueden contribuir a explicar la estabilidad y la coherencia que posee el recién nacido. Primero, los bebés –ya a los 3 meses– pueden percibir contornos subjetivos (Fig. 10-29). Los contornos subjetivos son aquellos que son vistos sin que las propiedades de la figura señalen un quiebre o delimitación explícita.

Los principios de la Gestalt también parecen estar presentes desde temprano en la vida. Por ejemplo, cuando los bebés ven un conjunto de agrupamiento en vertical después de ver un conjunto agrupado en líneas horizontales, perciben como nuevo a este segundo conjunto. Los principios de continuidad y cierre también han sido estudiados empíricamente. Al ser familiarizados con dos objetos imbricados formando una figura única y luego expuestos a sólo uno de esos dos objetos frente a otro diferente, con cierre claro, los bebés prefieren este último.

Por lo tanto, si bien la inmadurez del sistema hace que el mundo que los bebés perciben no sea muy similar al del adulto (v. Recuadro 10-7 para una tarea que no podrían percibir los bebés), también es cierto que existen varios componentes innatos que están presentes y desempeñan una función importante en las interacciones posteriores con el ambiente, aunque este último es un factor crucial para el desarrollo visual. Los bebés son capaces de aprender prontamente asociaciones intermodales que le permiten ajustarse y explorar su entorno de forma más eficaz. Por ejemplo, los bebés de 3 meses son capaces de aprender la asociación voz-rostro de la madre, sonido de un animal y su forma, así como el color de un cuenco con la comida que tiene dentro.

Por otro lado, la segregación de objetos comienza luego del primer semestre de vida. En el mundo real no hay ningún indicador perceptivo de que por más que haya cambios (pequeños o grandes) en una forma, un objeto continúe siendo el mismo. Por ejemplo, un rostro después de un verano, con un bronceado más oscuro, ¿cuándo comienza a reconocerse como de la misma persona? En la base de esta pregunta está la cuestión de cuándo un conjunto perceptivo o apariencia

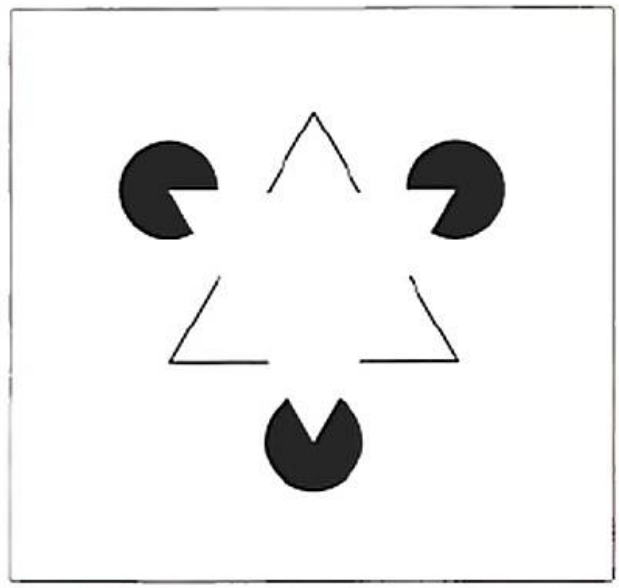


Figura 10-29. Mediante la habituación a un triángulo, se sabe que los bebés de 3 meses pueden percibir los contornos subjetivos.

Recuadro 10-6. Ante un abismo: ¿el bebé es capaz de seguir adelante? Experimentos de abismo visual

Eleanor Gibson, psicóloga estadounidense, se enfrentó a una situación muy particular. Su hija pequeña se acercaba constantemente a los bordes del abismo sin parecer percatarse del peligro implicado. Fue esta observación la que la condujo a realizar, años más tarde, una investigación para responder la pregunta de si los bebés perciben la profundidad y el peligro asociado a ésta de forma innata o si ello es aprendido o adquirido en el proceso de desarrollo. El experimento diseñado por Gibson y Walk (1960) publicado en *Scientific American* fue denominado «abismo visual» (Fig. 10-30). Consistió en crear la ilusión de profundidad y vacío mediante una mesa de vidrio a la cual se le coloca un papel tapiz pegado por abajo del vidrio, mientras que en la otra mitad el papel con las mismas características está pegado al suelo, creando la ilusión de vacío. La madre esperaba e insistía al niño (de 6-12 meses) a cruzar hacia el otro extremo; el niño debería pasar sobre ese vidrio aun viendo el fondo del abismo. Sólo 3 bebés intentaron cruzar el abismo, lo que mostró que los bebés de estas edades tenían el sentido de la profundidad. Estudios posteriores indagaron qué pasaba con los más pequeños, de 2-5 meses, y mostraron que no muestran reacciones cardiacas importantes, aunque sí mucha curiosidad, cuando son colocados directamente sobre el abismo visual, y sí un aumento cardiaco leve cuando son colocados directamente sobre la parte más «alta» del abismo. Esto indica que los más pequeños también muestran percepción de la profundidad, pero no logran aun desarrollar el miedo. Asimismo, se ha mostrado la importancia de la comunicación no verbal. En experimentos posteriores bajo el mismo paradigma, se controló la expresión facial de la madre cuando el niño se enfrentaba al borde del abismo. Mientras que la madre mostraba expresiones de motivación y ánimo, los bebés eran más propensos a cruzar, en comparación con los casos en que la madre no la animaba o mantenía expresiones de susto y enfado.

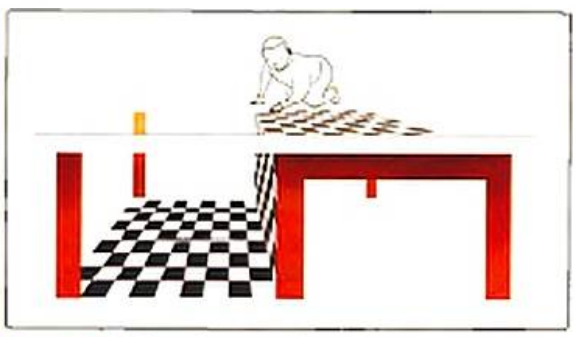


Figura 10-30. Paradigma de abismo visual.

está compuesta de uno, dos o más objetos. Y, para este caso, las reglas necesariamente provienen de la experiencia. Piaget ha descrito este problema en el libro *La construcción de lo real en el niño*. Uno de sus hijos intentaba alcanzar una caja de fósforos, lápices o un reloj; tras varios intentos, Piaget colocó un libro u otro soporte por debajo, lo que dejó perplejo al niño, que intentaba sólo tomar el soporte. La disociación de objetos recién ocurría cuando el objeto pequeño se deslizaba o caía de la base en que Piaget lo colocó. Posteriormente, experimentos semejantes han confirmado que los bebés de 4 meses consideran como uno solo a dos objetos que están juntos, a pesar de las diversas diferencias en sus características. A los 8 meses, al observar dos objetos muy distintos que se mueven juntos, hay un patrón de mirada preferencial con respecto a cuando esos mismos dos objetos se presentan en un conjunto en el que sólo uno de ellos se mueve y el otro permanece estático. En suma, la trayectoria evolutiva muestra el patrón siguiente: hasta los 4 meses y medio, el bebé considera que las cosas que se presentan juntas son parte de lo mismo; entre los 4 y los 8 meses se consolida un cambio que conduce al patrón de: características diferentes, objetos diferentes.

A medida que el bebé crece, percibe el mundo de una forma diferente, en parte por la organización innata y la maduración, y en parte debido a experiencia y aprendizaje. En esta articulación de procesos despliega sus competencias para moverse visualmente en un mundo lleno de objetos y de rostros.

Percepción y conocimiento sobre objetos y rostros en la primera infancia

Como se ha mencionado, la constancia de tamaño (es decir, la percepción de que el tamaño real de los objetos es invariante independientemente de su impresión en la retina) y la constancia de forma (es decir, la invariancia de la forma a pesar de cambios en la perspectiva con la que es visto el objeto) han sido informadas desde el nacimiento. Por ejemplo, Slater et al. (1990) familiarizaron a bebés de entre 1 y 5 días a una forma cúbica a diferentes distancias y luego, bajo el paradigma de mirada preferencial, mostraron un cubo del mismo tamaño al de la familiarización a 31 cm y otro más grande a 61 cm, y viceversa, se familiarizó con uno más grande y luego se expuso junto con otro más pequeño. Los resultados muestran una gran preferencia por el objeto nuevo, lo que sugiere que el tamaño es detectado por el bebé.

La preferencia y la constancia en el reconocimiento de objetos del mundo muestran en los bebés una faceta sobresaliente con respecto a la percepción de rostros. Los recién nacidos, por ejemplo, muestran ya a los 2 días de nacidos preferencia por el rostro de la madre sobre cualquier otro rostro femenino, y entre rostros desconocidos, prefieren los atractivos sobre los que no lo son tanto según criterios de los adultos. Así, la identidad (saber que un rostro pertenece a una persona dada), la expresión emocional y la dirección de la mirada son elementos del rostro que los bebés parecen percibir tempranamente (v. cap. 24). También son capaces de imitar gestos simples como abrir la boca, sacar la lengua o fruncir los labios. Un rostro, que constituye uno de los estímulos más complejos que se enfrenta el niño, posee cualidades que facilitan la percepción para el sistema visual del bebé, aun inmaduro: *a)* tiene un patrón, *b)* es un estímulo tridimensional, *c)* es móvil y *d)* es de alto contraste.

Un caso específico, como fue adelantado, lo configura el rostro de la madre. Tan pronto como a las pocas horas, los bebés pueden distinguirlo. Hacia los 4 meses, cuando la infor-

Recuadro 10-7. Precisión de nonio

El vernier o nonio (Fig. 10-31) es una segunda escala auxiliar que poseen algunos instrumentos de medida, que permite apreciar subdivisiones entre los dos puntos consecutivos de la unidad de medida de la escala principal. Por ejemplo, si se coloca un nonio a una regla escolar, se podrían percibir las divisiones dentro de los milímetros. En la mayoría de los casos el procedimiento consiste en hacer 10 divisiones iguales en la escala auxiliar sobre el espacio que ocupan 9 unidades de medida de la escala principal. De esta forma, cuando la unidad 1 del nonio coincide con la unidad 1 de la escala principal, el nonio está 0,1 adelantado sobre la unidad 0 de la escala principal. Los nonios pueden ser utilizados por los seres humanos porque el sistema visual de éstos puede detectar con gran precisión si dos segmentos están perfectamente alineados o no lo están. En la mayoría de las personas, esta capacidad está muy desarrollada y permite utilizar eficientemente este instrumento, lo que ha conducido a los psicofísicos a llamar este fenómeno agudeza de Vernier. La agudeza de Vernier se ve mejorada sustancialmente a lo largo del desarrollo, y se alcanza buena precisión bien pasado el primer año de vida. Asimismo, ciertas investigaciones han mostrado que esta capacidad –como en otras tareas visuales– puede mejorarse con la práctica, lo cual explica por qué los expertos en la utilización del nonio tienen un manejo tan fluido de éste. Una curiosidad: los efectos del aprendizaje parecen ser específicos para cada localización del campo visual, es decir, el entrenamiento en la discriminación de líneas horizontales parece no transferirse cuando se trata de discriminar líneas verticales.

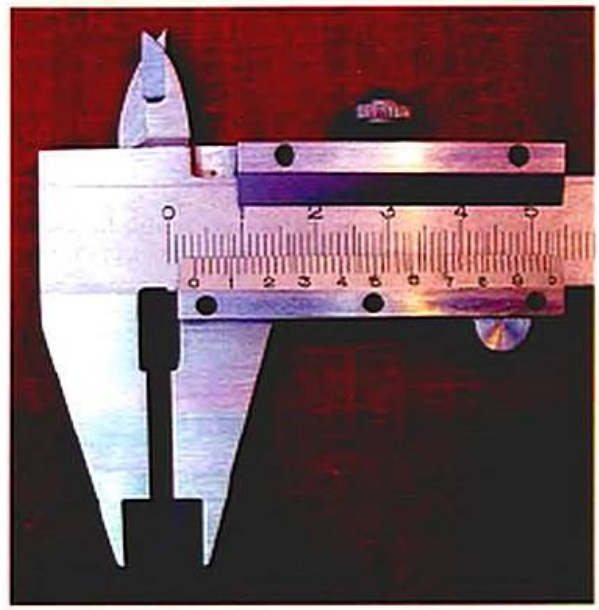


Figura 10-31. La escala de vernier o nonio sólo resulta eficaz debido a la precisión del sistema visual humano para detectar la separación entre líneas.

mación del contorno del rostro está oculta también están en condiciones de reconocerlo, lo que sugiere que información extraída puede provenir sólo de las características internas del rostro, lo que no acontece en épocas más tempranas. Esto puede deberse a la facilidad con que los recién nacidos proceden a la familiarización de rostros. Ya al primer día, si son habituados a un rostro femenino y luego éste es alterado mediante rotaciones, de tamaño o de colores, sucesivamente pueden identificarlo. A los primeros días de nacidos, también son capaces de imitar los rostros, en especial aquellos movimientos simples de labios y lengua. Esta capacidad temprana para la imitación, la preferencia por los movimientos biomecánicos y la capacidad de detección de rostros hacen pensar que estas características son, en buena parte, innatas y configuran la base fisiológica que permite que aspectos cruciales en el desarrollo socioafectivo, como la empatía y la teoría de la mente, se desarrollen posteriormente (v. cap. 26).

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Atick JJ, Redlich AN. What does the retina know about natural scenes? Neural Comp 1992;4:196–210.

Bruno N, Bernardis P, Gentil M. Visually guided pointing, the Müller-Lyer illusion, and the functional interpretation of the dorsal-ventral split: conclusions from 33 independent studies. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:423–37.

Bushnell I. Mother's face recognition in newborn infants: learning and memory. Int Child Dev 2001;10:67–74.

DeValois RL, DeValois KK. A multistage color model. Vision Res 1993;33:1053–65.

Gibson EJ, Walk RD. The «visual diff». Sci Am 1960;202, 64–71.

Goebel R, Esposito F, Formisano E. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with Brainvoyager QX: from single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. Hum Brain Mapp 2006;27:392–401.

Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci 1992;15:20–5.

Hess EH. Attitude and pupil size. SciAm 1965;212:46–54.

Hoss R, Langlois J. Infants prefer attractive faces. En: Pascalis O, Slater A, eds. The development of face processing in infancy and early childhood. New York: Nova Science, 2003; p. 27–38.

Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 1962;160: 106–154.

Hurvich LM, Jameson D. An opponent-process theory of color vision. Psychol Rev 1957;64:384–404.

Jancke D, Erlhagen W, Schöner G, Dinse HR. Shorter latencies for motion trajectories than for flashes in population responses of cat primary visual cortex. J Physiol 2004;556:971–82.

Kourtzi Z, Kanwisher N. Representation of perceived object shape by the human lateral occipital complex. Science 2001;293:1506–9.

Lubow RE, Fein O. Pupillary size in response to a visual guilty knowledge test: new technique for the detection of deception. J Exp Psychol Appl 1996;2:164–77.

Maiche A, Budelli R, Gómez-Sena L. Spatial facilitation is involved in flash-lag effect. Vision Res 2007;47:1655–61.

Meltzoff AN, Decety J. What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003;358: 491–500.

Meltzoff AN, Moore MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. Science 1977;198:75–8.

Purves D, Wojtach W, Howe C. Visual illusions: an empirical explanation. Scholarpedia 2008;3:3706.

Purves D, Wojtach WT, Lotto RB. Understanding vision in wholly empirical terms. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108 (Suppl 3):15588-95.

Schenk T, Ellison A, Rice N, Milner AD. The role of V5/MT+ in the control of catching movements: an rTMS study. Neuropsychologia 2005;43:189-98.

Sheth BR, Wu D. A response to Nijhawan R. Single mechanism, divergent effects, multiple mechanisms, convergent effect on visual prediction: psychophysics and neurophysiology of compensation for time delays. Behav Brain Sci 2008;31:179-239.

Shipp S, de Jong BM, Zihl J et al. The brain activity related to residual motion vision in a patient with bilateral lesions of V5. Brain 1994;117:1023-38.

Simion F, Regolin L, Bulf H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:809-13.

Simons DJ, Levin DT. Failure to detect changes to people during a real-world interaction. Psychon Bull Rev 1998;5:644-9.

Skoczenski A, Aslin RN. Assessment of vernier acuity development using the «equivalent intrinsic blur» paradigm. Vision Res 1995;35:1879-87.

Slater A, Mattock A, Brown E. Size constancy at birth: newborn Infants' responses to retinal and real size. J Exp Child Psychol 1990;49:314-22.

Turati C, Macchi Cassia V, Simion F, Leo I. Newborns' face recognition: role of inner and outer facial features. Child Dev 2001;77:297-311.

Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. En: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, eds. Analysis of visual behavior. Cambridge: MIT Press, 1992. p. 549-86.

VanRullen R, Thorpe SJ. Is it a bird? Is it a plane? Ultra-rapid visual categorisation of natural and artifactual objects. Perception 2001; 30:655-68.

Zihl J, von Cramon D, Mai, N. Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. Brain 1983;106:313-40.

Revisiones

Nakayama K. Biological image motion processing: a review. Vision Res 1985;25:625-60.

Schiller PH, Carvey CE. The Hermann grid illusion revisited. Perception 2005;34:1375-97.

Zeki, S. Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). A review. Brain 1991;114: 811-24.

Libros

Gibson JJ. La percepción del mundo visual. Buenos Aires: Infinito, 1974.

Goldstein EB. Blackwell handbook of sensation and perception. Oxford: Blackwell, 2005.

Gregory RL. Ojo y cerebro. Madrid: Guadarrama, 1965.

Haith, MM. Rules that Babies Look. The organization of newborn visual activity. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1980.

Jancke D, Chavane F, Grinvald A. Stimulus localization by neuronal populations in early visual cortex: linking functional architecture to perception. En: Ilg UJ, Masson GS, eds. Dynamics of visual motion processing: neuronal, behavioral, and computational approaches. Boston: Springer, 2010. p. 95-116.

Milner AD, Goodale MA. The visual brain in action. Oxford: Oxford University Press, 1995.

Morgado I. Cómo percibimos el mundo. Barcelona: Ariel, 2012.

Nijhawan R, Khurana B. Problems of space and time in perception and action. London: Cambridge University Press, 2010.

Palmer S. Vision science. Photons to phenomenology. Cambridge: MIT Press, 1999.

Piaget J. La construcción de lo real en el niño. Barcelona: Crítica, 1985.

Purves, D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al.: Vision: The Eye. En Neuroscience, 3ª ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc., 2004.

Rodieck RW. The first steps in seeing. Sunderland: Sinauer Associates, 1998.

Salter A. Perceptual development visual, auditory and speech perception in infancy. London: Psychology Press, 1998.

Sekuler R, Blake R. Central visual pathways. En: Perception, 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 2002.

Snowden R, Thompson P, Troscianko T. Basic vision: an introduction to visual perception. Oxford: Oxford University Press, 2006.

Weiten W. Psicología: temas y variaciones. México: Cengage Learnig, 2006.

Yarbus AL. Eye movements and vision. New York: Plenum Press, 1967.

Percepción auditiva

11

R. Budelli, A. Migliaro y D. Redolar Ripoll

Resumen conceptual

- ✓ La audición es uno de los sentidos que ha permitido el desarrollo de algunas de las capacidades cognitivas más importantes en los seres humanos, así como en muchas otras especies. El ejemplo más relevante es el lenguaje hablado, que ha permitido a su vez el desarrollo de sociedades cada vez más numerosas y complejas, transformando radicalmente muchas de las conductas humanas, como las relacionadas a la obtención de alimentos, las normas de convivencia y el cortejo.
- ✓ Esta influencia esencial se ha obtenido gracias a la evolución de un oído solisticado en los mamíferos, y del sistema nervioso y las cuerdas vocales en los homínidos. El oído humano consta de: *a)* un oído externo que adecua la señal sonora en intensidad y produce ecos que permiten ubicar la posición de la fuente; *b)* un oído medio que acopla las impedancias del aire con las del agua, permitiendo que la vibración sonora transmita toda su energía al oído interno, y *c)* un oído interno altamente especializado en la codificación de la señal en descargas de las aferentes auditivas.
- ✓ El sistema nervioso contiene una vía sensorial, que preprocesa la señal que trasmiten las aferentes auditivas, entregando la información a la corteza cortical primaria, conectada a otras áreas corticales especializadas en el reconocimiento y la producción del lenguaje, la percepción musical y otras actividades.

Objetivos de aprendizaje

- Describir los parámetros fundamentales del estímulo auditivo.
- Analizar el procesamiento del estímulo que realiza el oído.
- Describir el procesamiento que realiza el sistema nervioso a lo largo de la vía auditiva.
- Analizar la percepción de distintas cualidades del sonido: intensidad, altura, timbre y ubicación de la fuente sonora, así como características de la música y de escenas complejas.

> «A distinguir me paro las voces de los ecos,
> y escucho solamente, entre las voces, una.»
>
> ANTONIO MACHADO

INTRODUCCIÓN

Hace más de 25 siglos, Pitágoras comenzó el estudio de las condiciones físicas que explicaban las características del sonido, estableciendo las relaciones que existen entre las notas musicales y la longitud y la tensión de la cuerda que las produce. Hace cerca de 4 siglos, Galileo Galilei planteó las dificultades para entender cuáles son las características de las ondas sonoras que permiten al ser humano distinguir los sonidos y, en particular, las notas. No fue hasta 1863 que Herman von Helmholtz desarrolló un modelo de cómo las ondas sonoras pueden ser examinadas por el oído.[1] En el último siglo, los estudios biológicos de la audición se han ido intensificando hasta producir un inmenso conjunto de datos, que si bien no llegan a resolver la mayoría de las preguntas relativas a la percepción de los sonidos, acotan enormemente las posibles explicaciones (Fig. 11-1).

Para entender la percepción sonora, se realizará un camino semejante al que siguió el desarrollo del conocimiento científico, recién descrito.

La audición es uno de los sentidos más importantes en la vida de los seres humanos: el lenguaje hablado permite intercambiar mensajes de una complejidad inmensa, en comparación con la comunicación entre otras especies. El lenguaje se desarrolló gracias a la capacidad del sistema respiratorio (incluyendo a las cuerdas vocales) de producir una gran variedad de sonidos, y del sistema auditivo de reconocerlos. Es gracias al lenguaje que nuestros antepasados pudieron organizar so-

[1] Publicado en el libro *Die lehre von den tonempfindungen als physiologische grundlage für die theorie der musik* (Sobre la sensación del tono como base fisiológica de la teoría de la música).

Figura 11-1. Tres de los primeros científicos que estudiaron el sonido y la audición: Pitágoras (Museo Capitolini, Roma), Galileo Galilei (pintado por Justus Sustermans) y Herman von Helmholtz (*Practical Physics*, Macmillan, 1914).

ciedades con una organización mucho más compleja que la de cualquier otra especie animal, y gracias a él, estas sociedades pudieron desarrollar la literatura, la historia, la música, la ciencia, las reglas de convivencia (incluyendo el derecho), la filosofía, etcétera.

Es difícil comparar la importancia de los distintos sistemas sensoriales para los seres humanos. Más fácil es comparar los sistemas que permiten al individuo examinar el medio ambiente sin necesidad de entrar en contacto con los objetos que lo integran, por ejemplo, el visual, el auditivo y el olfativo. Parece claro que entre éstos, para el ser humano el menos importante es el olfato: puede tener un olfato muy deficiente, incluso inexistente, y mantener una vida prácticamente normal. Sin embargo, para los perros y otros animales es quizás el más importante: si tenemos el olor de un desconocido (p. ej., porque estamos usando su ropa) nuestro propio perro nos desconoce y puede llegar a atacarnos, aunque nos esté viendo y escuchando (para profundizar en el tema v. cap. 13). Por otro lado, tanto la sordera como la ceguera congénitas configuran pérdidas graves de la capacidad de relación de un individuo, pero el niño ciego puede comunicarse con el medio y con quienes lo rodean de una forma casi normal. Sin embargo, la sordera genera una dificultad extra que consiste en la incapacidad de desarrollar el lenguaje. Para evitar esto, el niño debe comenzar a desarrollar algún tipo de lenguaje (p. ej., el de señas) alrededor de los 2 años; de no ser así, el desarrollo de sus capacidades intelectuales estará limitado en forma importante.

Al estudiar la audición, deberá entenderse cómo se efectúan ciertas tareas: cómo es posible «distinguir las voces de los ecos», o «escuchar solamente, entre las voces, una». En el caso de estas tareas, es difícil comprenderlas porque, a diferencia de otros sentidos, la audición es a la vez extremadamente simple y como consecuencia de ello, extremadamente compleja. Es simple porque el estímulo significativo es la presión del aire a la altura de las dos orejas: como la presión varía en el tiempo, el estímulo está constituido pos dos funciones temporales. Dada la pequeña distancia que separa a las orejas, estas funciones temporales son relativamente semejantes. Por ejemplo, un sonido que proviene de la derecha de la persona llegará unas décimas de milisegundo antes y con más intensidad al oído derecho. Esa diferencia sólo puede informar a la persona de dónde viene el sonido y no sus características: ¿fue producido por un piano, una voz, un pájaro, u otra cosa? Sin embargo, muchas veces en la cercanía del individuo hay varios emisores de sonido, ubicados en distintos lugares, y produciendo sonidos de distintos tipos que se suman en el oído, generando una imagen auditiva que es muy difícil de examinar. No sucede lo mismo que en la visión, en la cual, si alguien nos informa de la distribución de luz que entra a nuestros ojos y que llega a la retina, podemos dar una idea aproximada de los objetos que se encuentran en nuestro entorno, usando procesos conocidos desde el siglo XI, gracias a Alhazen (para profundizar en el tema v. cap. 10). Además, el hombre puede, desde los albores de la civilización, generar objetos artificiales que produzcan sensaciones visuales semejantes a los de una escena particular. En audición la situación es radicalmente distinta: sólo recientemente el hombre puede determinar las características de una escena a partir de las ondas de presión que llegan a sus oídos; no fue hasta el siglo XIX que von Helmholtz que dio una explicación de cómo el sonido podía ser codificado por el oído, y no fue hasta muy recientemente que el hombre fue capaz de generar estímulos artificiales auditivos semejantes a los producidos por escenas naturales. Bregman (2001) sostiene que las dificultades en la interpretación de las escenas sonoras que el hombre recibe se basan en la incapacidad de simular artificialmente escenas auditivas, algo que no sucede con las escenas visuales.

Es por esto que aunque el sistema auditivo es capaz de examinar la imagen auditiva encontrando la información pertinente, resulta difícil entender plenamente cómo lo hace. Deberá entenderse, por ejemplo: de donde viene un sonido, cuál es el instrumento que produjo una nota, distinguir si dos notas tocadas al mismo tiempo son consonantes o disonantes (es decir, si suenan bien o mal), distinguir la voz de un amigo, etc. En una primera etapa, podría encontrarse cuáles son las características de la imagen auditiva que podrían llevar la información que, de ser percibida, permitiría realizar las tareas; pero esto no alcanza: se necesita saber cómo detecta el cerebro estas particularidades de la escena auditiva y si cierta región del cerebro es esencial para que el individuo sea capaz de realizar alguna de esas tareas y, en caso afirmativo, cuáles son sus características que le permiten hacerlo.

NATURALEZA DEL SONIDO

El sonido es una onda mecánica de presión y vibración, que es transmitida tanto a través de un medio gaseoso (como el aire), como de un medio sólido o líquido. Para que una onda de este tipo se identifique como un sonido debe poder ser oída y entonces, para los seres humanos, debe contener ondas sinusoidales con frecuencias en el espectro de 20 a 20.000 Hz e intensidades que varíen entre 0 y 80 dB. Estos límites difieren entre los distintos animales: perros, murciélagos y algunas mariposas pueden oír ondas de frecuencias mucho más altas que 20 kHz, y algunos peces sólo pueden oír sonidos de muy baja frecuencia.

Al igual que la luz, las ondas sonoras se reflejan y refractan en las superficies que separan medios de distinta naturaleza o se atenúan al atravesar ciertos medios.

Las ondas pueden ser longitudinales o transversales. Cuando se pulsa una cuerda, ésta produce ondas transversales: el movimiento vibratorio es perpendicular a la cuerda y la onda avanza en el sentido de la cuerda (perpendicular a la vibración) (Fig. 11-2 C). Cuando se estira un resorte con sus

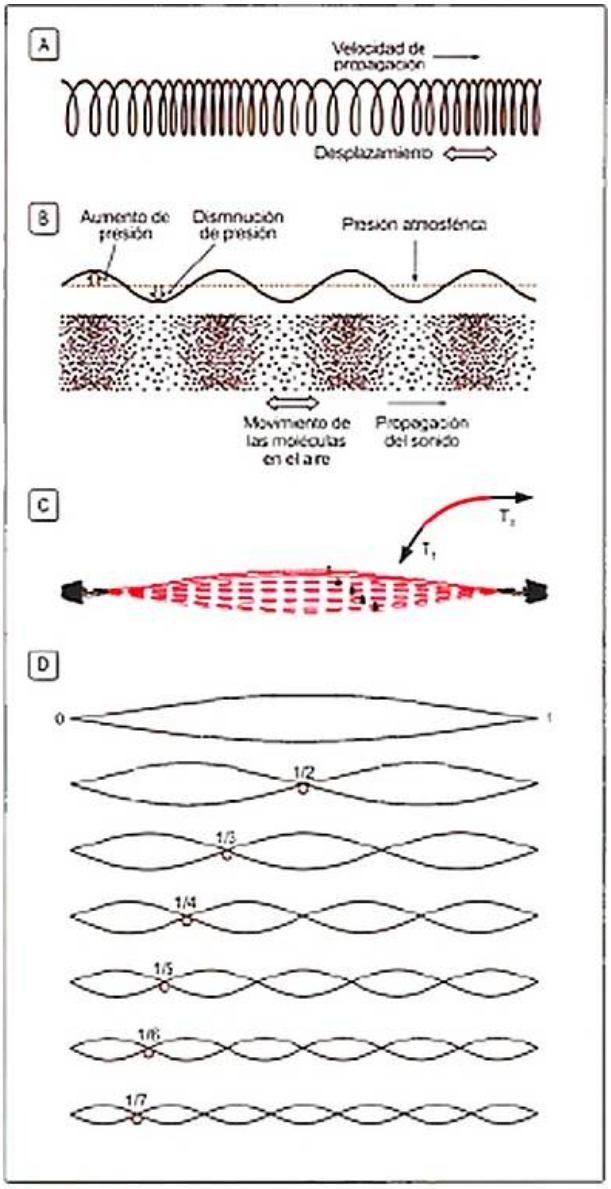


Figura 11-2. Ondas longitudinales y transversales. **A)** Un resorte es contraído y estirado de forma no uniforme; produce ondas que viajan horizontalmente de izquierda a derecha, en la misma dirección en que se mueven los distintos trozos del resorte. **B)** Arriba se presentan los valores de presión, y abajo, la distribución de las moléculas, durante la transmisión de sonido en la dirección horizontal: otro caso de ondas longitudinales. **C)** Posiciones sucesivas de una cuerda que se suelta desde una posición superior en forma de un hemiciclo con las fuerzas que fijan los extremos en puntos fijos. El inset muestra un trozo de cuerda (en rojo) y las fuerzas que actúan sobre él moviéndolo. **D)** Posiciones extremas de cuerdas que fueron liberadas desde posiciones iniciales que corresponden a un número entero de hemiciclos sinusoidales donde el primer nodo se halla en el extremo izquierdo.

dos extremos fijos (p. ej., estirando una región y relajando otra), la vibración y el avance de la onda son en la dirección del resorte (Fig. 11-2A). Cuando se toca una trompeta se producen ondas longitudinales: las partículas de aire se mueven en la misma dirección en que se mueve la onda (Fig. 11-2B). A través de gases y líquidos, el sonido se transmite en forma de ondas longitudinales, también llamadas ondas de compresión, y a través de sólidos se puede transmitir tanto por ondas longitudinales como transversales.

Cuando una cuerda tensada es separada de su posición de equilibrio, sobre cada extremo actúan fuerzas elásticas ejercidas por los puntos de fijación (Fig. 11-2C) que tratarán de forzarla a volver a su posición de equilibrio. Pero, además de las fuerzas actuantes, esa cuerda tiene masa y, por lo tanto, inercia; si las fuerzas elásticas llevan la cuerda a su posición recta, de equilibrio, la inercia hará que la cuerda se siga moviendo hacia el otro lado de su posición de equilibrio, llegando a una posición opuesta a la original, y el proceso seguirá haciendo que la cuerda oscile entre posiciones en lados opuestos de la posición de equilibrio. El rozamiento transforma las energías cinética y potencial de la cuerda en calor que se disipa en el entorno, disminuyendo la amplitud de la oscilación.

Cuando la cuerda toma la posición de la figura 11-2C, que corresponde a un hemiciclo sinusoidal con valores fijos en los extremos, la forma de la cuerda se mantiene proporcional a la original, variando sólo en amplitud. En este caso la cuerda pasa de la forma original a una casi exactamente opuesta, para luego volver a una posición muy cercana a la original. El tiempo que tarda la cuerda en volver a la posición original es el período de la oscilación, y su inversa es la frecuencia. La frecuencia de la oscilación de la cuerda depende de su naturaleza y de la tensión a la que se la ha sometido. Lo mismo sucede cuando la forma de la cuerda está dada por un número entero (n) de hemiciclos (Fig. 11-2D). En este caso la frecuencia de oscilación es n veces mayor que cuando la forma es un hemiciclo: la frecuencia es proporcional a n.

Si la cuerda toma la forma de una suma de dos curvas como las de la figura 11-2, la cuerda se moverá tomando la forma de la suma de las formas que tomaría la cuerda si las posiciones iniciales fueran cada una de las funciones sinusoidales. Lo mismo sucede cuando la forma es la suma de muchas funciones con distinto número de hemiciclos y, como según el desarrollo en series de Fourier (Recuadro 11-1) una función definida en un segmento y que vale cero en sus extremos es la suma de hemiciclos, esta descomposición puede ser hecha para cualquier forma inicial de la cuerda y resolver la cinética de una cuerda que es soltada desde cualquier posición.

Algo similar ocurre si se fuerza en un tubo una distribución de presiones (Fig. 11-2B): las que corresponden a un número entero de cuartos de una onda sinusoidal en un tubo abierto o de medias ondas en uno cerrado continuarán oscilando por un largo período.

Pero habitualmente no se fuerza una posición inicial de una cuerda o una distribución de presiones en un tubo. Para entender por qué estas formas o distribuciones se producen, debe estudiarse el fenómeno de la resonancia. *Resonancia* es la tendencia de un sistema a oscilar con mayor amplitud con algunas frecuencias que con frecuencias cercanas. Estas frecuencias a las que el sistema presenta un máximo relativo de la oscilación se denominan *frecuencias de resonancia*. Una cuerda estirada tiene una serie de frecuencias de resonancia que corresponden a las oscilaciones que se presentan en la figura 11-2D. Como en este caso las frecuencias de resonan-

Recuadro 11-1. Transformada de Fourier

La serie de Fourier fue inventada por el gran matemático y físico francés Jean-Baptiste-Joseph Fourier para resolver un problema de difusión de calor, muy similar al de las vibraciones de cuerdas. No es extraño, entonces, que esta herramienta sea útil para entender la naturaleza del sonido y los mecanismos de la audición.

Cualquier función periódica puede expresarse como la suma de una serie infinita de sinusoides con frecuencias múltiples de la frecuencia original. Esta serie se denomina serie de Fourier de la función $F(x)$:

$$F(x) = a_0 + a_1 \, sen(2\pi f_1 x + \gamma_1) + a_2 \, sen(2\pi f_2 x + \gamma_2) + a_3 \, sen(2\pi f_3 x + \gamma_3) + \ldots$$

donde: $F(x)$ es una función con periodo $X = 1/f$; $f_1 = f$, $f_2 = 2f$, $f_3 = 3f$, ...; x es la variable independiente, que puede ser un tiempo o una variable de otro tipo; a_i son coeficientes que dependen de cada función y γ_i son desfasajes de las funciones sinusoidales.

Entonces, una función periódica puede definirse por dos vectores (conjuntos ordenados de números):

$$\{a_0, a_1, a_2, a_3, \ldots\} \text{ y } \{\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4 \ldots\}$$

Cuando la función no es periódica, se puede extender el concepto de serie de Fourier al de *transformada de Fourier*, con complicaciones matemáticas aún mayores. Sin embargo, para su estimación, en computación, se calcula la serie de Fourier de un trozo de la función, considerando que ésta es periódica y que el trozo seleccionado corresponde a un periodo.

La figura 11-3 muestra cómo una función rectangular es aproximada por la suma de sinusoides de su frecuencia y frecuencias múltiplos de ésta, que son los miembros de su desarrollo en series. En la gráfica de arriba se muestra que la sinusoide del desarrollo de Fourier cuya frecuencia coincide con la de la función tiene cierto parecido general con la función original: es la función de esa frecuencia que mejor ajusta a la función. En la segunda se representa la suma de las dos primeras sinusoides del desarrollo, y en las siguientes, las de las tres y cuatro primeras sinusoides. Puede verse que las primeras cuatro sinusoides se aproximan bastante a la función (v. Material web. Enlaces de interés. Transformada de Fourier).

Si la función está definida sólo en un intervalo, puede suponerse que se trata de una función periódica con ese intervalo como periodo y hacer el desarrollo de Fourier, que en el intervalo, corresponderá a la función que nos interesa.

En el caso de una función definida en un intervalo, que comienza y termina en 0 (como sucede con las cuerdas de un instrumento, que tienen sus extremos fijos), puede ser desarrollada en series que están compuestas de funciones sinusoidales de frecuencias correspondientes a un intervalo del doble del tamaño y en el que todas las fases se anulan ($\gamma_i = 0$, para todo i). Esto es equivalente a calcular la transformada de una función sobre un intervalo doble y en la que la primera mitad coincide con la función original y la segunda corresponde a la original con el signo y la orientación invertidos.

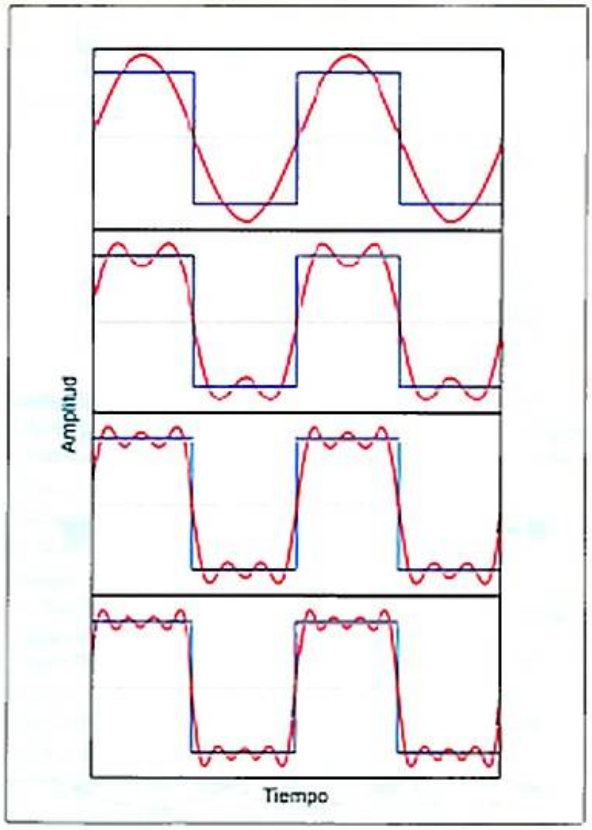


Figura 11-3. Transformada de Fourier. Se muestra cómo distintas sumas parciales del desarrollo en serie de Fourier (en rojo) se aproximan a una función cuadrada (en azul). Las sumas parciales son de arriba hacia abajo: $a_1 \, sen(2\pi f_1 x)$; $a_1 \, sen(2\pi f_1 x) + a_2 \, sen(2\pi f_2 x)$; $a_1 \, sen(2\pi f_1 x) + a_2 \, sen(2\pi f_2 x) + a_3 \, sen(2\pi f_3 x)$; $a_1 \, sen(2\pi f_1 x) + a_2 \, sen(2\pi f_2 x) + a_3 \, sen(2\pi f_3 x) + a_4 \, sen(2\pi f_4 x)$.

cias son múltiplos de la frecuencia de resonancia más pequeña, éstas corresponden a la frecuencia fundamental y sus armónicos. Si se aplica sobre la cuerda una fuerza que contenga una amplia gama de frecuencias (p. ej., frotándola con un arco o produciéndole un estiramiento brusco), la cuerda oscilará a las frecuencias de resonancia por un largo período, y oscilaciones de otras frecuencias decaerán rápidamente. Entonces, después de un breve período, el sonido que produzca la cuerda estará compuesto por una frecuencia fundamental y sus armónicos. Algo similar ocurre si se sopla en el extremo de un tubo (como en el de una flauta u órgano) o se dice una breve sílaba (como cuando se toca un saxo).

> El sonido es un fenómeno vibratorio transmitido en forma de ondas. Para que se genere un sonido es necesario que vibre alguna fuente. Las vibraciones pueden ser transmitidas a través de diversos medios elásticos; entre los más comunes se encuentran el aire y el agua.

OÍDO HUMANO

El sistema auditivo, al igual que todos los sistemas sensoriales, se inicia en un receptor sensorial –en este caso, el

oído (Fig. 11-4)– especializado en transformar cierto tipo de energía (vibraciones mecánicas del medio) en señales nerviosas. Una vez que estas señales nerviosas son generadas, serán procesadas por diferentes grupos de neuronas que configuran la vía auditiva.

En lo que sigue se verá la enorme complejidad del oído de mamíferos y el lector podría preguntarse si sistemas más sencillos (Recuadro 11-2) como los de las peces o insectos no podrían detectar el sonido con eficiencia similar. Parece no ser así, ya que la evolución llevó a la aparición de una estructura tan compleja a partir del oído de un pez, que permitió mejorar el rendimiento del receptor, sobrepasando el de otros oídos en diferentes aspectos: sensibilidad, espectro dinámico (de intensidades audibles), espectro de frecuencias, resolución de frecuencias y localización de la fuente sonora. De esta manera, el oído permite algo más que huir de predadores y obtener presas: por ejemplo, disfrute de la música, comunicación a través del lenguaje, etcétera.

El oído se divide en tres partes (oído externo, oído medio y oído interno) por las que viajan las vibraciones sonoras hasta estimular a las primeras neuronas de la vía auditiva: las aferentes primarias auditivas.

Oído externo

El oído externo está compuesto por la oreja y el conducto auditivo externo, que comunican el aire que nos rodea con el oído medio, del cual están separados por la membrana del tímpano. Cuando el oído medio está funcionando normalmente, el sonido pasa al oído medio sin ser reflejado por el tímpano (v. más adelante). Por lo tanto, el conducto auditivo puede considerarse como un tubo abierto. Un tubo abierto resuena con una frecuencia tal que la longitud de onda es cuatro veces su largo, que en el caso del oído de seres humanos es de 2,5 kHz. Como consecuencia de esto, las frecuencias cercanas a 2,5 kHz se transmiten al oído medio más que otras. La oreja humana también tiene una frecuencia de resonancia de aproximadamente 4 kHz, mejorando la transmisión de sonidos con frecuencias cercanas a este valor. En conjunto, la oreja y el conducto auditivo externo mejoran la transmisión de sonidos en un intervalo de frecuencias que va desde los 2 a los 6 kHz, en el que se encuentran los principales componentes de los sonidos más significativos, como los del lenguaje hablado.

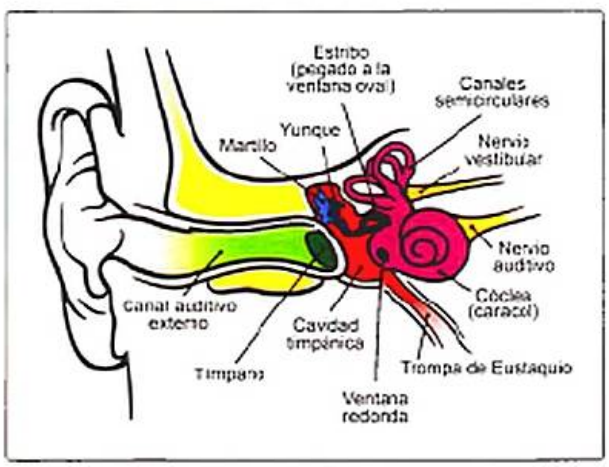


Figura 11-4. Esquema de oído con sus tres componentes: el oído externo, con el canal auditivo (en verde), el oído medio (en rojo con la cadena de huesecillos en azul) y el oído interno (en lila).

Oído medio

El oído medio es una cavidad aérea (la cavidad timpánica) que se conecta con la cavidad bucal por intermedio de un conducto denominado trompa de Eustaquio, que equilibra la presión interna con la atmosférica, de manera que el tímpano tenga máxima movilidad. Una cadena de huesecillos (martillo yunque y estribo) transmiten las vibraciones sonoras entre el tímpano y la ventana oval (Fig. 11-4). Esta transmisión es una tarea esencial para la audición, ya que las ondas sonoras del aire no pasan directamente a medios acuosos (como el interior del cuerpo), sino que son reflejadas. Lo que sucede en la transmisión del sonido entre dos medios es semejante a lo que ocurriría cuando una cuerda fina (con poca densidad, como el aire) es ligada a una cuerda gruesa (con mucha densidad, como el agua). Si se aparta del equilibrio una región de la cuerda fina, se van a producir ondas que viajaran en ambas direcciones. Estas ondas se producen porque cada zona de la cuerda tira de las vecinas hacia su posición: entonces las zonas que están más alejadas de la posición de equilibrio intentarán llevar a las que la rodean a su posición. Cuando la onda llegue al lugar donde la cuerda se ha fijado no podrá separar la zona cercana al punto fijo y la onda se reflejará. Cuando la onda llegue a la cuerda gruesa, la fuerza que servía para mover la cuerda fina (y hacer que la onda se propague) será insuficiente para mover la cuerda gruesa (que tiene más inercia que la fina) y sucederá casi lo mismo que al llegar a un punto fijo: la mayor parte de la onda será reflejada y sólo una pequeña fracción pasará a la cuerda gruesa. De esta manera, la energía que pasará a la cuerda gruesa será una pequeña fracción de la que llegó a la unión de ambas cuerdas. Lo mismo pasa con el sonido: las zonas de mayor presión ejercen una fuerza sobre las zonas cercanas que tienden a comprimirlas, aumentando la presión y haciendo que las vibraciones sonoras viajen por el aire (v. Fig. 11-2B). Pero al llegar a un medio más denso, como el agua, la presión del aire será muy pequeña para mover al agua y no podrá transmitirse al agua: será, en gran medida, reflejada.

Sin embargo, existe un mecanismo que hace posible transmitir toda la energía de la onda desde la cuerda fina hacia la gruesa. Si entre ambas cuerdas se intercala una palanca como la de la figura 11-5, la pequeña fuerza que ejerce la cuerda fina en el extremo más lejano del punto de apoyo se transforma en una fuerza mayor en el otro extremo, capaz mover la cuerda gruesa, disminuyendo la onda reflejada y transmitiendo toda la energía hacia la cuerda gruesa. Von Helmholtz, que detectó las dificultades para transmitir ondas sonoras desde el aire al agua, pero que seguramente sabía cómo podían ser superadas en el caso de cuerdas, propuso que los huesecillos del oído medio actuaban como una simple palanca, que logra transmitir todas las vibraciones que llegan al oído externo hasta el

Recuadro 11-2. Comparación de la audición en distintos animales

En la mayoría de las especies, las señales sonoras son usadas para la comunicación entre individuos de la misma especie (p. ej., durante el cortejo) o para detectar la presencia de predadores o presas.

Ya se ha descrito el oído humano, que es esencialmente el mismo en la gran mayoría de los mamíferos. La cóclea, tal cual se la ha descrito, es exclusiva de los mamíferos y su funcionamiento es esencialmente el mismo que el de los seres humanos. Las aves tienen una estructura semejante a la cóclea, pero no enrollada formando un «caracol» y su funcionamiento es semejante. Algunas anfibios tienen un oído interno que es muy similar al sistema vestibular de los seres humanos, pero desarrollaron una mácula extra. En reptiles, aves y batracios, el oído medio está compuesto por un tímpano que está en la superficie externa de la cabeza y unido a una estructura rígida (columela o estribo) que transmite el sonido hacia el oído interno.

En general, los vertebrados detectan vibraciones acústicas debido al movimiento relativo entre dos partes de su cuerpo: ya se verá que, en la cóclea, el movimiento de endolinfa sobre la membrana apical (donde están los cilios) de las células ciliadas internas es el estímulo específico de estas células. Un sensor sonoro simple tiene un elemento que es movido por el sonido y otro que permanece inmóvil. Bajo el agua, dado que la mayoría de los tejidos animales están compuestos principalmente por agua, la onda vibratoria las mueve de la misma manera. Una estructura de densidad más alta que el agua es movida menos por las vibraciones acústicas (debido a una mayor inercia). En los órganos otolíticos (que tienen una estructura de alta densidad, llamada otolito) la onda vibratoria produce un movimiento diferente del otolito y los tejidos circundantes: ese movimiento relativo puede ser censado por las células ciliadas que detectan movimientos de sus cilios. Sin embargo, este mecanismo requiere que la onda sonora de translación sea suficientemente grande, cosa que no sucede cuando la fuente sonora es lejana. Pero muchos peces teleósteos tienen una vejiga natatoria llena de gas. En este caso, las ondas sonoras de presión producen cambios de volumen en la vejiga natatoria. Estos cambios de volumen producen nuevas vibraciones sonoras con una onda de translación relativamente grande (la fuente es cercana), que puede ser censada por los órganos otolíticos. Este fenómeno, en el que objetos cercanos al receptor sensorial interfieren con la señal específica generando otra subsidiaria que distorsiona el estímulo, fue descrito en peces eléctricos de descarga débil y la propiedad del objeto que genera este comportamiento se denominó impremancia, pero es un fenómeno general de los sistemas sensoriales. En el *Ostariophysan teleosteos*, la vejiga natatoria está conectada a los órganos otolíticos mediante cuatro huesos conocidos como el aparato weberiano: estos transmiten de manera más eficiente las vibraciones de la vejiga natatoria al oído interno, aumentando su sensibilidad acústica.

Los insectos cuentan con órganos timpánicos que utilizan para escuchar los sonidos distantes, similares a los oídos de vertebrados, que utilizan un tímpano para detectar la onda sonora transmitida por el aire (o agua). A diferencia de los vertebrados, los oídos timpánicos de los insectos pueden aparecer en casi cualquier parte del cuerpo, aunque muchas veces están ubicados a ambos lados del abdomen.

En las polillas, el órgano timpánico tiene una conexión elástica entre un lugar de la cápsula ótica (llena de aire) y el centro del tímpano (que también es elástico y está en contacto con el exterior). En esta conexión se encuentran prolongaciones de células nerviosas que responden a sonidos. Estas neuronas pueden ser sensibles a frecuencias que llegan a cerca de 40 kHz, permitiéndoles detectar la señal de sonar que emiten los murciélagos, su predador más voraz. Al detectar este sonido, las mariposas pueden realizar maniobras que les permiten pasar desapercibidas, como quedarse inmóviles dejándose caer como una hoja. Además de las células auditivas (arriba a la derecha, Fig. 11-6) hay en esta cápsula otra neurona que envía prolongaciones al sistema nervioso, que no responde al sonido y cuya función se desconoce.

Otros órganos auditivos, como las antenas de algunos insectos, entre ellos mosquitos y moscas de la fruta, son altamente especializados para detectar sonidos generados en la cercanía. Las fuentes típicas de estos sonidos, relevantes para los insectos, son los producidos por el batir de las alas de un predador o un parásito, como una avispa, o por el canto de un individuo de la misma especie. Estos sonidos suelen estar compuestos por frecuencias bajas (menos de 1 kHz), que no viajan a distancias de más de unos pocos centímetros.

El oído medio de mamíferos acuáticos (delfines y ballenas) ha requerido un importante proceso evolutivo, para hacerse altamente eficiente bajo el agua (v. Recuadro 11-4).

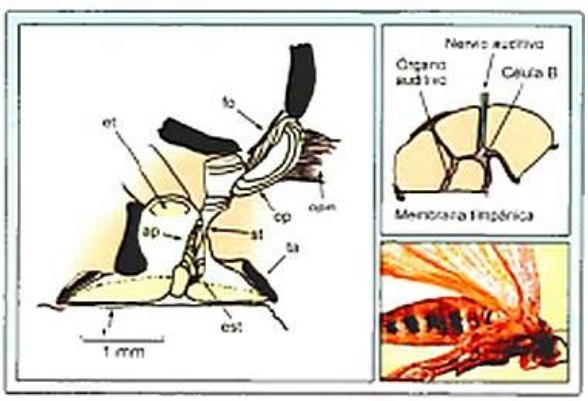


Figura 11-6. Comparación de la audición en distintos animales. **Izquierda:** Oído medio de anfibio. ap: procesos ascendentes; est: huesecillos extra; et: tubo de Eustaquio; fo: agujero oval (*foramen ovalis*); op: opérculo; opm: músculo opercular; st: huesecillos; t: membrana timpánica; ta: anillo timpánico Tomado de Jaslow et al., 1988. **Derecha:** Oído medio de polilla. **Arriba:** corte del oído medio. **Abajo:** una polilla en la que se muestra la ubicación del oído en la raíz de las alas.

oído interno. Aunque la dinámica de la cadena de huesecillos es mucho más compleja que la de una palanca, la transmisión del sonido hacia el oído interno es similar.

Dos de los trastornos más comunes que producen la pérdida significativa de la audición son lesiones del yunque y la otosclerosis (osificación de la ventana oval, inmovilizando al estribo). Hace más de 50 años se introdujo la osiculoplastia, que consiste en la interposición de una prótesis mecánica entre la membrana timpánica y la ventana oval, reconstituyendo la función de transferencia del oído medio. Esta cirugía se

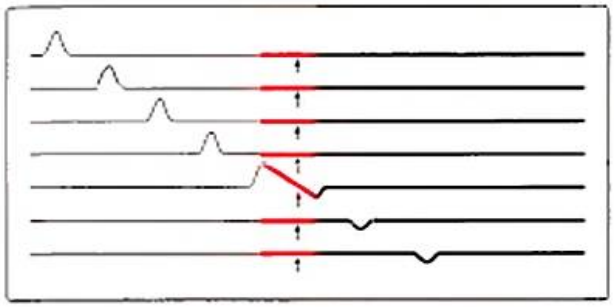


Figura 11-5. Se presenta una cuerda fina a la izquierda y una gruesa a la derecha, unidas por una palanca (en rojo) que rota sobre la punta de la flecha. En este caso, una onda que viaja de izquierda a derecha por la cuerda fina se transmite a la cuerda gruesa sin generar ondas reflejadas.

realiza llegando al oído medio (a través del *conducto auditivo*), desplazando el tímpano, para volverlo a colocar en su lugar, al finalizar la colocación de la prótesis y (en el caso de la otosclerosis) remover el tejido osificado de la ventana oval y cubrir con tejido suave el agujero que se hizo durante esta maniobra.

La forma del tímpano (cónica, con el vértice hacia el interior) favorece la transmisión de frecuencias de más de 1 kHz, habiéndose determinado con modelos del tímpano que este aumento varía entre 10 dB y 20 dB.

En el martillo y el estribo se insertan dos pequeños músculos, el tensor del tímpano y el del estribo, que se contraen ante sonidos fuertes. Este mecanismo reduce la transmisión del sonido a través del oído medio en forma importante, agrandando el intervalo dinámico de la audición y protegiendo la cóclea de estímulos muy grandes. Este reflejo es lento y, por lo tanto, no protege a la cóclea contra un sonido que se instala rápidamente. Por esta razón, cuando en la Primera Guerra Mundial se disparaban los cañones Berta, inmediatamente antes se disparaba un revólver que ponía en funcionamiento este reflejo que hacía que los músculos del oído medio protegieran a la cóclea del estruendoso ruido de esos cañones. Pero la evolución no genera dispositivos para protegernos de inventos que se realizaran dentro de millones de años: en realidad estos músculos reducen la intensidad de sonidos de baja frecuencia evitando el enmascaramiento producido por sonidos de frecuencia media. Otra función de estos músculos sería la reducción de la audibilidad de los sonidos autogenerados al hablar, masticar, bostezar o estornudar.

Oído interno

El oído interno de los mamíferos (Fig. 11-7) está compuesto por la cóclea (que es parte del sistema auditivo) y el sistema vestibular (órgano receptorial del equilibrio, responsable de detectar los movimientos de la cabeza en relación al espacio). Es una estructura insertada en el hueso temporal (que es prácticamente indeformable) y que se conecta a través de tejidos blandos con el oído medio a través de las ventanas oval y redonda.

La cóclea es un ducto que se enrolla en forma de caracol y que está dividida en casi toda su extensión por las membranas

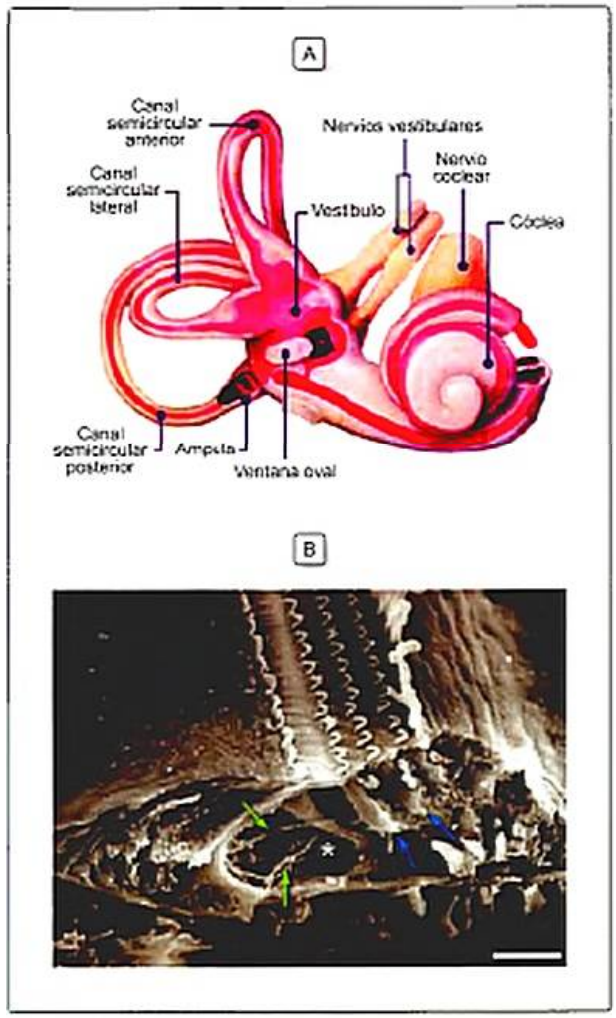


Figura 11-7. Oído interno. A) Esquema del oído interno. En rojo se presenta la cavidad que contiene la endolinfa, que en la cóclea ocupa la escala media. B) Microfotografía de barrido del órgano de Corti. A la derecha se ven las estereocilias de las tres filas de células ciliadas externas (inervadas por fibras señaladas por flechas en verde, con sus terminaciones en azul) y a izquierda, las de la fila de células ciliadas internas.

basilar y de Reissner (Fig. 11-8). La membrana basilar está mantenida a tensión por sus bordes, lo cual hace que se oponga a los desplazamientos, mientras que la de Reissner se puede desplazar fácilmente, no siendo una barrera para las ondas sonoras. Ambas membranas, junto a las paredes de la cóclea, limitan un compartimiento denominado escala media, ocupado por una solución acuosa, la endolinfa (en rojo en Fig. 11-7A). La membrana de Reissner separa la escala media de otro compartimiento acuoso, la escala vestibular, mientras que la membrana basilar la separa de la escala timpánica. Las escalas vestibular y timpánica contienen una solución llamada perilinfa y se conectan en su extremo a través de un orificio llamado helicotrema. La escala vestibular se relaciona con el oído medio a través de la ventana oval, y la timpánica, a través de la redonda. En la membrana basilar, del lado de la escala media, está el órgano de Corti, donde se encuentran las células receptoras de la audición. Las células

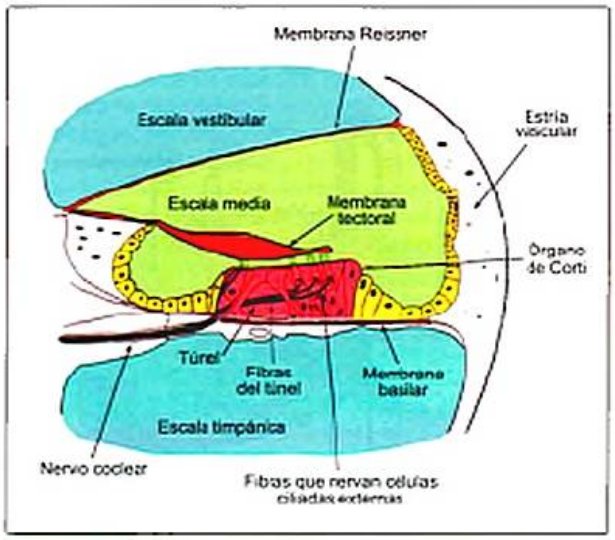


Figura 11-8. Corte transversal de la cóclea. Se pueden distinguir tres regiones sin células, denominadas escalas: la vestibular y la timpánica (en azul) están conectadas entre sí, y la escala media (en verde) está conectada con el fluido del interior del vestíbulo, formando un único compartimento. En la escala media, sobre la membrana basilar (en magenta), se encuentra el órgano de Corti, donde se encuentran las células ciliadas.

receptoras se denominan células ciliadas y pertenecen a dos categorías: externas (que se agrupan en tres filas a lo largo de la cóclea) e internas (que forman una sola fila) (Fig. 11-7 B). Estas células se denominan ciliadas aunque carecen de cilios: tienen prolongaciones pilosas llamadas estereocilios, que en realidad no son cilios, ya que no tienen su estructura interna característica.

Al estudiar el oído medio se vio que el estribo transmitía el sonido a la ventana oval. Debe analizarse ahora cómo las vibraciones de esta ventana llegan a estimular a las células ciliadas. Como ya se señaló, la primera hipótesis acerca de cómo sucedía esto fue planteada por Herman von Helmholtz en 1863, quien propuso que la membrana basilar se comporta como una serie de osciladores transversales cuyas frecuencias de resonancia varían desde la ventana oval hasta la punta de la cóclea. De esta manera, sonidos de frecuencias diferentes moverían distintas cuerdas estimulando los sensores acoplados a éstas, y el ser humano las percibiría como notas diferentes. En 1928, el premio Nobel von Bekesy, estudiando experimentalmente el movimiento de la membrana basilar estimulada por sonidos sinusoidales, descubrió que en ella se producen ondas que viajaban desde la ventana oval hasta alcanzar su máximo en un lugar de la cóclea tanto más alejado de la ventana oval cuanta más pequeña es la frecuencia de la vibración. Este resultado, además de mostrar que el modelo de von Helmholtz era una aproximación razonable, reveló que el movimiento de la membrana basilar era más complejo que el presupuesto por este modelo y fue necesario el estudio teórico de vibraciones en superficies elásticas para poder explicarlo. Sin embargo, resultados experimentales como la altísima selectividad de frecuencia no pudieron ser explicados por modelos lineales de superficies elásticas ni por propiedades de las células receptoras, como en otros vertebrados (Recuadro 11-3). En mamíferos, esta selectividad se logra gracias a la electromovilidad de las células ciliadas externas, que consiste en un cambio en su longitud en respuesta a un cambio en la diferencia de potencial eléctrico a través de las membranas celulares. El extremo basal de las células ciliadas externas está ligado a la barra intracelular de las células de Deiters, cuyo otro extremo se fija a la membrana basilar, proporcionando rigidez axial a la célula. Un movimiento de los cilios en la dirección en la que generan una hiperpolarización de la célula produce su estiramiento, empujando la membrana basilar hacia abajo a través de la barra de la célula de Deiters, cambiando la dinámica de la membrana basilar.

Pero la función del órgano de Corti es estimular adecuadamente las células ciliadas internas, que son las que establecen contactos con las neuronas aferentes enviando información acústica al SNC. Hasta la segunda mitad del siglo XX se pensaba que los estereocilios de las células ciliadas internas estaban en contacto estrecho con la membrana tectorial y que el desplazamiento relativo de ésta en relación con el órgano de Corti producía su excitación. Ahora se sabe que no lo están y que la única fuerza que puede inclinar a estos estereocilios parece ser el flujo de endolinfa. Últimamente, modelos que integran a modelos mecánicos y el flujo rasante de endolinfa sobre la membrana apical de las células ciliadas internas completan un marco conceptual para el acoplamiento mecánico en el oído interno.

TRANSDUCCIÓN

Una vez completado el esquema de cómo se realiza el acoplamiento entre la onda sonora que llega al oído y el desplazamiento de los estereocilios de las células ciliadas internas, podría comenzar el estudio de la transducción. Pero dado que en esta transducción intervienen canales iónicos, antes se deberá estudiar la composición iónica del medio que rodea a las células receptoras.

La escala media es un compartimiento ocupado por endolinfa, una solución con concentraciones de Na^+, K^+ y Ca^{2+} similares a las del interior de las células (1, 150 y 0,03 mM, respectivamente). Por su parte, las escalas vestibular y timpánica tienen concentraciones semejantes a las de la mayoría de otros fluidos extracelulares (140, 5 y 2 mM, respectivamente). La escala media se conecta con el interior del sistema vestibular, debido a lo cual las membranas apicales de las células ciliadas vestibulares –al igual que las cocleares– están en contacto con altas concentraciones de K^+ y bajas de Na^+. Por su parte, las membranas basolaterales están en contacto con bajas concentraciones de K^+ y altas de Na^+.

Además, la escala media tiene un potencial de 90 mV (denominado potencial endococlear) con respecto al de las otras escalas y la mayoría de los compartimentos extracelulares. Estos gradientes iónicos y de potencial endococlear son esenciales para el adecuado funcionamiento del oído interno. Davis propuso en 1965 (Fig. 11-11) que los gradientes de K^+ y el potencial endococlear producen una corriente que atraviesa las células ciliadas desde la escala media a la timpánica, para cerrar el circuito volviendo a la escala me-

Recuadro 11-3. Emisiones otoacústicas

Hasta 1978 se creía que la cóclea era un transductor lineal, pasivo que transformaba las vibraciones sonoras en despolarizaciones de las células ciliadas. Muchos investigadores buscaban un hipotético segundo filtro, que pudiera explicar la exquisita sensibilidad de las fibras aferentes. El descubrimiento de las emisiones otoacústicas en 1978 dio gran impulso al estudio de la mecánica coclear, permitiendo profundizar en este problema. Las emisiones otoacústicas son vibraciones sonoras que aparecen en el conducto auditivo externo después que el oído ha sido estimulado con un sonido breve (Fig. 11-9). Tanto el retraso con que se producían como la cantidad de energía que contenían (mayor que la del pulso estimulante) indicaban fuertemente que no se estaba en presencia de la respuesta de un sistema pasivo. Por el contrario, este resultado indicaba la presencia de comportamientos mecánicos no pasivos y no lineales en la cóclea.

Aunque las emisiones otoacústicas pueden aparecer en el conducto auditivo de forma espontánea o ser evocadas por un sonido externo, se hará referencia a las producidas por estímulos externos. En la figura 11-9 A se muestran las emisiones otacústicas producidas por un pulso muy breve: después del registro del pulso (cuyo registro dura menos de 5 ms) se pueden observar variaciones de la presión dentro del conducto auditivo, que duran más de 30 ms: las emisiones otoacústicas. Pero si se quiere estudiar estas emisiones en respuesta a un sonido prolongado, por ejemplo, de una frecuencia dada, surge la dificultad de separar el sonido de estimulación y el de emisión, ya que lo que se registra es su suma. Lo que sería esperable encontrar en la emisión, que puede ser separable del estímulo, son armónicos de la frecuencia del sonido, creados por los mecanismos no lineales de la cóclea. Sin embargo, si la frecuencia es muy alta los armónicos tendrán valores que escapan al espectro audible o que corresponden a frecuencias para las cuales la sensibilidad es muy baja. Una manera de detectar la presencia de emisiones para frecuencias relativamente altas es estimular con la suma de 2 tonos de frecuencias semejantes (f_1 y f_2). En este caso las no linealidades generan vibraciones con frecuencias que son combinaciones lineales sencillas de las originales ($f_2 - f_1$, $2f_2 - f_1$, $2f_1 - f_2$, etc.) y, por lo tanto, fáciles de detectar como picos en la transformada de Fourier (Fig. 11-9 B).

Gracias en parte al estímulo que el descubrimiento de las microfónicas cocleares dio al estudio de la mecánica coclear, ahora se sabe que la cóclea contiene elementos «activos»: las células ciliadas externas. Esto significa que la cóclea no sólo responde a la energía que se le impone, sino que también genera energía vibratoria que sale del oído interno hacia el exterior. En general, se considera que estas emisiones son producidas por las células ciliadas externas, controladas por la entrada eferente del sistema nervioso central.

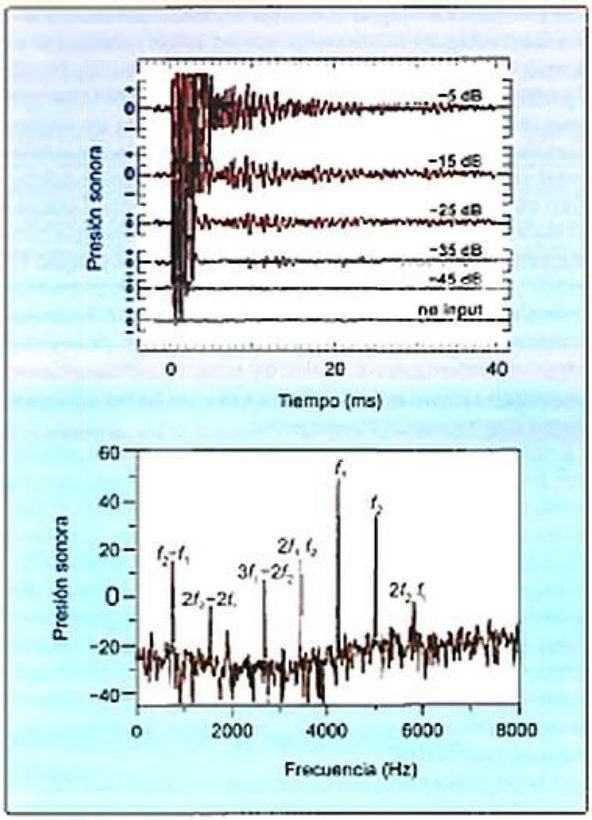


Figura 11-9. Emisiones otoacústicas. A) Emisiones otoacústicas producidas por clicks (pulsos breves), informadas por primera vez por Kemp en 1978. B) Transformada de Fourier de emisiones otoacústicas de la chinchilla, en respuesta a dos tonos simultáneos de frecuencias f_1 y f_2.

dia. Según esta teoría, el potencial endococlear positivo en serie con los potenciales de reposo de las membranas (el apical que es prácticamente cero y el basolateral, que también es cercano a 90 mV) de las células ciliadas proporcionan la fuerza electromotriz para el flujo de corriente a través de los canales involucrados en la transducción. Como las concentraciones de potasio a ambos lados de la membrana apical son mucho más grandes que las de otros iones y esta membrana es permeable al potasio, la corriente a través de ella es transportada por potasio. Esta corriente circula a través de la membrana apical por los canales responsables de la transducción; la modulación de la resistencia media de estos canales regula esta corriente generando el potencial receptorial.

Transducción sensorial es el proceso de transformación de los diversos tipos de energía (estimulación sensorial) en impulsos nerviosos, llevado a cabo por los receptores sensoriales.

El estímulo sonoro modula esta corriente disminuyendo (o aumentando) la resistencia de la membrana apical y aumentando (o disminuyendo) el flujo de iones K^+ tanto en la membrana apical (ya que es el principal ion que la baña por ambos lados, en alta concentración), como en la basolateral (que es fundamentalmente permeable a este ion). Un aumento de esta corriente genera una polarización de la célula ciliada: el potencial receptor. Esta polarización produce a

Recuadro 11-4. Evolución de la audición en vertebrados

Los primeros oídos internos de vertebrados aparecieron entre los peces, así como los primeros oídos medios, si se acepta una definición muy amplia de oído medio (Fig. 11-10). Se cree que el origen del primer oído de vertebrado apareció muy tempranamente, adaptándose a partir de un órgano vestibular. Los peces primitivos con mandíbula (gnatóstomos) se dividen en tres grupos: los peces de aletas lobuladas, de los cuales han evolucionado unas pocas especies actuales; los tetrápodos, peces con aletas radiadas que conducen a los peces más modernos, y los tiburones y rayas. En estos tres grupos se han identificado órganos presuntamente vestibulares, presentes probablemente en su ancestro común. No se sabe si los órganos auditivos observados en los representantes actuales de estos tres grupos tienen un origen común o han evolucionado en forma independiente (por evolución convergente).

La identificación de un órgano como auditivo no se puede hacer por la apariencia, ya que la distinción principal con uno vestibular es que los auditivos responden a frecuencias mayores (p. ej., de más de 100 Hz) y sus proyecciones al sistema nervioso central (SNC) son diferentes. Como ya se ha mencionado, el sáculo responde al sonido en algunos peces, en los cuales la especialización más notoria es la producida por burbujas gaseosas que son deformadas por la onda acústica de presión, que a su vez produce movimientos del sistema vestibular. También han aparecido especializaciones que conectan la vejiga natatoria con el sáculo, por ejemplo, la cadena weberiana de huesecillos.

Los peces teleósteos aparecieron en el Triásico (hace 225 millones de años) con los antecesores de los cocodrilos, dinosaurios, tortugas, anfibios y mamíferos (Fig. 11-10). Poco tiempo separa a los primeros peces (420 millones de años) de la diversificación de especies que incluyen los teleósteos y el desarrollo de la audición (un intervalo de alrededor de 350 millones de años). La primera cadena weberiana de huesecillos apareció en peces teleósteos durante el periodo Cretácico tardío hace apenas 40-50 millones de años, cuando ya hacía mucho que los terrestres habían desarrollado un oído medio timpánico. Por lo tanto, las mejoras en la audición en peces apareció mucho más tarde que el desarrollo del tímpano en tetrápodos.

La evolución del estribo o columela comenzó entre los tetrápodos del Paleozoico; su tamaño orientación y relación con las estructuras del cráneo dan pistas sobre sus posibles funciones en la audición. Originalmente era demasiado masivo para funcionar como lo hacen los estribos actuales, pero podría haber funcionado en la conducción ósea como una masa inercial (análogo a un otolito) en un circuito mecánico que afecta a la papila basilar. Sin embargo, una ventana de alivio de presión similar a la ventana redonda no se desarrolló hasta más tarde, y de forma independiente en los mamíferos, cocodrilos, aves y dinosaurios.

Hace 350-290 millones de años dos grupos de tetrápodos desarrollaron la línea que conduce a los amniotas (reptiles, cocodrilos, aves y mamíferos) y la línea que conduce a los anfibios modernos. Estos últimos fueron los primeros animales en tener un oído terrestre adaptado, con un estribo estrecho y otras características que hacen pensar en un proceso evolutivo que podría llevar a un oído como el actual. Se cree que éstas son, además, las primeras especies capaces de producir sonidos. Una hipótesis alternativa considera que estos animales tuvieron una evolución más cercana a tetrápodos pequeños que no desarrollaron un oído timpánico hasta finales del Triásico (hace 210 millones de años).

Un proceso evolutivo importante y más reciente ocurrió en mamíferos acuáticos: delfines y ballenas. Cuando un mamífero terrestre se sumerge en el agua el conducto auditivo se llena de agua y reduce radicalmente la eficiencia del oído medio para transmitir sonidos desde el exterior hasta el oído interno. Además, en un medio acuoso la cabeza no actúa como una pantalla como sucede en el aire, disminuyendo la capacidad de localización de la fuente sonora. En delfines y ballenas, el oído externo no es funcional y el sonido llega al oído medio a través de un gran foramen mandibular que canaliza el sonido a través de una almohadilla de grasa.

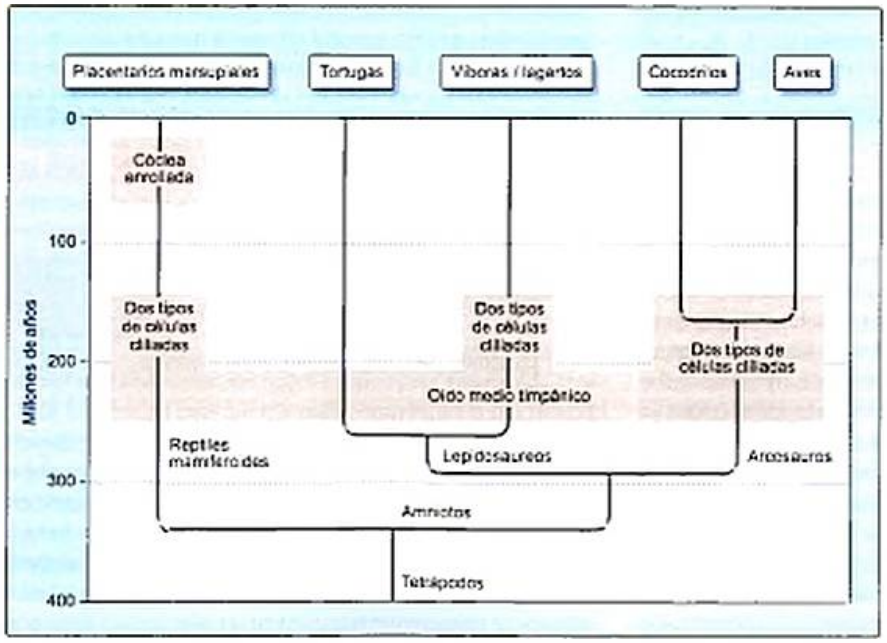


Figura 11-10. Evolución de la audición en vertebrados. Árbol genealógico de los vertebrados amniotas que hace hincapié en la evolución independiente del oído medio timpánico y en el desarrollo independiente de los dos tipos de células ciliadas: IHC internas (IHC) y externas (OHC), o cortas (SHC) y altas (THC).

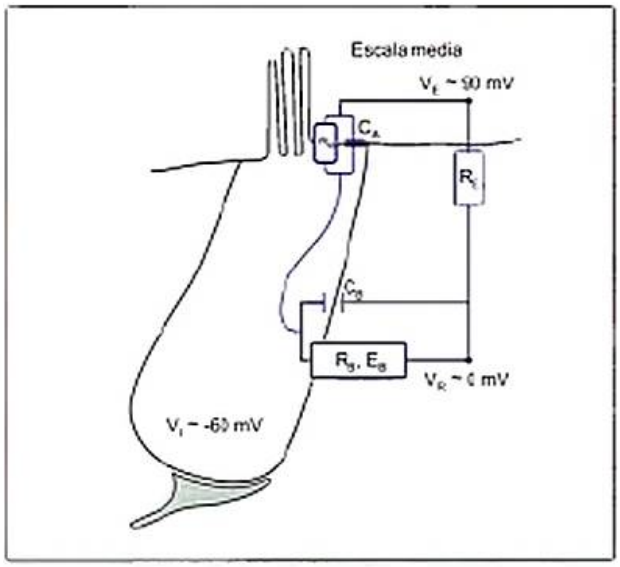


Figura 11-11. Circuito equivalente de célula ciliada interna. Se consideran tres compartimentos: la escala media, con un potencial V_E ~ 90 mV, generado por los epitelios que la rodean (probablemente, la estría vascular); el interior de la célula, con un potencial V_I ~ −60 mV, generado por las membranas basilar y apical de la célula, y el intersticial –al que se toma como referencia y cuyo potencial, entonces es V_C ~ 0 mV.

su vez un flujo entrante de Ca^{2+} a través de la membrana basolateral, aumentando la concentración presináptica de este ion y produciendo la liberación del neurotransmisor (glutamato).

Cuando el oído es estimulado por una función sinusoidal de frecuencia no muy alta y breve duración, la forma del potencial generador en función del tiempo también es aproximadamente sinusoidal, montada en una polarización constante. A medida que la amplitud del estímulo aumenta, el potencial generador también aumenta: el componente constante aumenta en mayor medida que el componente oscilatorio (Fig. 11-12 B). La gráfica del potencial receptor máximo en función de la amplitud del estímulo tiene forma de «S» itálica (Fig. 11-12 A). Si se registran células internas en diferentes lugares de la cóclea, estimulando con la frecuencia que produce una respuesta máxima, se observa que si la frecuencia de estimulación es relativamente baja, el potencial receptorial presenta oscilaciones con la frecuencia del estímulo, y si es suficientemente alta, es prácticamente un potencial constante. Esto muestra que la información que la vía auditiva lleva al sistema nervioso acerca de la frecuencia de un sonido de alta frecuencia se realiza por líneas paralelas y no por el patrón de descarga de las neuronas. Para frecuencias más bajas, ambos mecanismos podrían ser usados: se sabe que en algunos casos, ejemplo, en la ubicación de una fuente sonora se usa información transmitida por la organización temporal de las descargas (v. más adelante).

> La información que la vía auditiva lleva al sistema nervioso acerca de la frecuencia de un sonido de alta frecuencia se realiza por líneas paralelas y no por el patrón de descarga de las neuronas.

Mantenimiento de las concentraciones iónicas

La corriente de K^+ que sale de la escala media a través de las células ciliadas más la que sale pasivamente atravesando otras zonas del epitelio bajarían la concentración de K^+ en la escala media y la aumentarían en zonas vecinas. Dado que el adecuado funcionamiento de la transducción requiere la estabilidad de las concentraciones en la cóclea, debe existir un

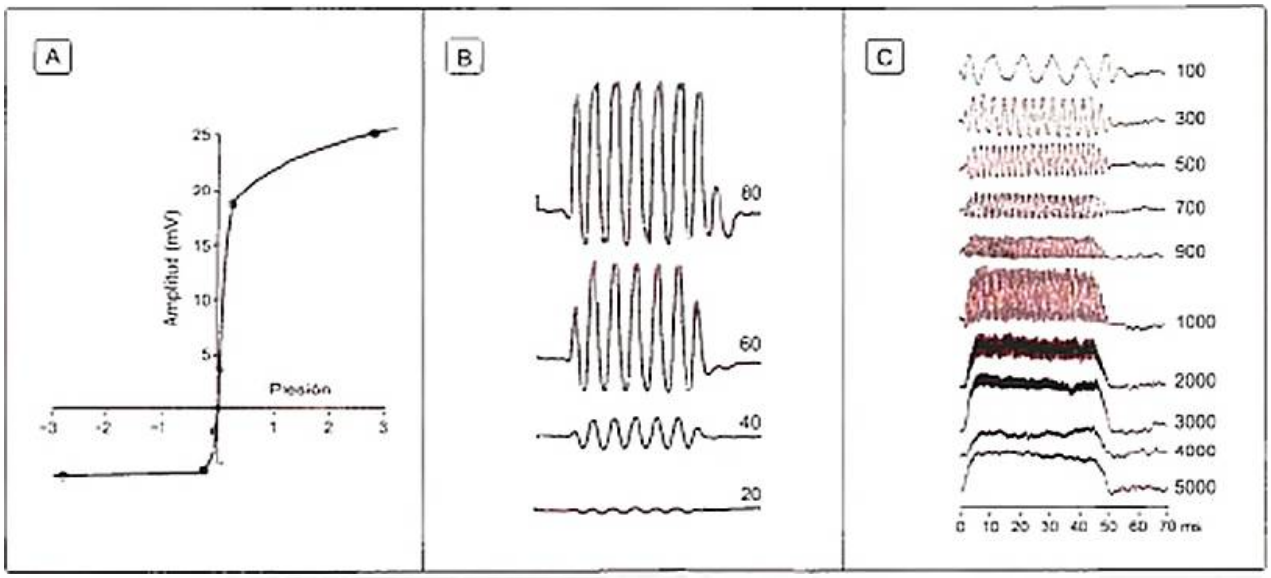


Figura 11-12. **A)** Potencial receptor en función de la amplitud del estímulo. **B)** Potenciales receptoriales en función del tiempo para estímulos sinusoidales breves de distintas amplitudes. **C)** Potenciales receptoriales en función del tiempo, de células con distinta frecuencia característica para estímulos sinusoidales breves de la misma amplitud y frecuencia cercana a la característica.

mecanismo que devuelva el K^+ a la escala media. Primero se pensó que la estría vascular era la estructura que realizaba esta tarea, pero últimamente se ha demostrado que existen zonas ricas en Na^+, K^+-ATPasa en células epiteliales acopladas a fibrocitos estratégicamente situadas para transportar K^+ hacia la escala media.

Un trastorno de los mecanismos de regulación de la composición de la endolinfa podría ser la causa de la enfermedad de Ménière (descrita por primera vez por Prosper Ménière en 1861), dado que su anatomía patológica se caracteriza por aumento del tamaño del compartimiento endolinfático del oído interno, que distiende las membranas que lo rodean, especialmente la de Reissner. Esta enfermedad se caracteriza por vértigo episódico grave, pérdida auditiva fluctuante, *tinnitus* o acúfenos (percepción sonora en ausencia de sonidos) y sensación de presión sonora.

FIBRAS AFERENTES

Las neuronas aferentes sensoriales, inervadas por las células ciliadas, tienen su soma en el ganglio espiral que se encuentra próximo al órgano de Corti a lo largo de toda la cóclea, por lo que tiene también una estructura en forma de espiral. Tal como hemos visto en el capítulo 3, aferente significa que transmiten información hacia el SNC. La gran mayoría (90-95 %) de estas neuronas aferentes, son de tipo I: sus axones (central y periférico) son mielínicos y provienen de las células ciliadas internas. Cada aferente tipo I recibe sinapsis de una sola célula ciliada interna y cada célula ciliada interna inerva entre 6 y 30 aferentes. Las de tipo II son amielínicas y están inervadas por varias células ciliadas externas.

Neuronas eferentes inhibitorias inervan tanto a las aferentes como a las células ciliadas internas y externas. Todavía no está claro cómo actúan estas neuronas.

Desde ahora se hará referencia sólo a las neuronas aferentes de tipo I, que son las que llevan la información sensorial al sistema nervioso. La respuesta de estas neuronas fue caracterizada usando distintos tipos de estímulos: tonos (sinusoides de distintas duraciones), pulsos muy breves y otros.

Como ya se ha señalado, el potencial receptor producido por estímulos de frecuencias no muy altas es también periódico, siguiendo la frecuencia del estímulo y, por lo tanto, así será el potencial que éste produce en las neuronas aferentes. En consecuencia, las neuronas descargarán cerca del máximo de este último potencial y entonces sus descargas se engancharán en fase con el estímulo (Fig. 11-13). En seres humanos, este enganche se produce a frecuencias menores de 3 kHz.

La sensibilidad de las aferentes auditivas se define midiendo el umbral, es decir, el estímulo sonoro que aumenta la frecuencia de descarga en una determinada proporción (20 %, p. ej.). Para caracterizar la sensibilidad de una aferente, se estudia la curva de sintonía: relación entre la frecuencia de un estímulo y el umbral (Fig. 11-14). Todas estas curvas presentan un mínimo, correspondiente a lo que se llama frecuencia característica de la aferente. Esta frecuencia está determinada por el lugar de la cóclea donde se encuentra la célula ciliada con la que hace sinapsis: las que responden a frecuencias más altas se encuentran cerca de la ventana oval: esta distribución ordenada de las neuronas de acuerdo con su frecuencia de menor

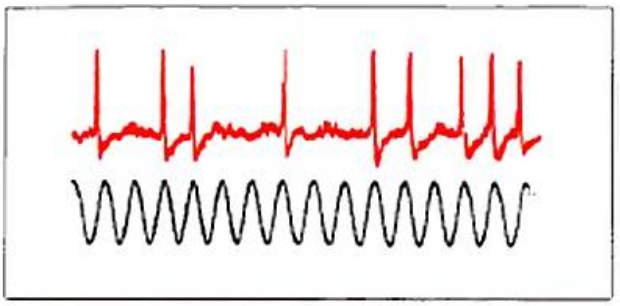


Figura 11-13. Enganche de fases de la descarga de una fibra aferente auditiva (arriba), estimulada por un estímulo sinusoidal de 300 Hz.

umbral se llama tonotópica. En ese lugar, cuando la cóclea es estimulada por señales sinusoidales de distintas frecuencias, la oscilación máxima ocurre para la frecuencia característica de la aferente. Por otro lado, la frecuencia característica produce una oscilación máxima en ese lugar de la cóclea. Es claro entonces que la frecuencia característica de una aferente está determinada por el movimiento de la cóclea. Otra característica que llamó la atención a los investigadores en la década de 1960 fue la magnitud de la pendiente de estas curvas alrededor de la frecuencia característica. Estas pendientes, para frecuencias características no muy bajas, tenían valores difíciles de obtener con sistemas mecánicos lineales. La dinámica de la cóclea propuesta por von Bekesy suponía que esta se comportaba como un filtro lineal sencillo, que no podría presentar una pendiente tan grande, por lo que los investigadores se dedicaron a buscar lo que denominaron *el segundo filtro*.

> La dinámica de la cóclea es mucho más compleja de lo que se suponía, y resulta posible explicar la forma de las curvas de sintonía gracias a la motilidad de las células ciliadas externas.

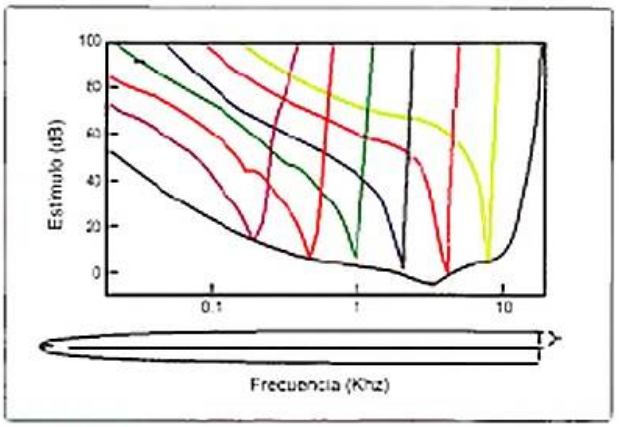


Figura 11-14. Curvas de sintonía. Se presentan las curvas de sintonía (umbral de un estímulo sinusoidal en función de la frecuencia de estimulación) de varias aferentes cocleares. El esquema de una cóclea «desarrollada» señala la posición en la cóclea de la aferente registrada por la posición del mínimo del umbral. La curva en negro indica el umbral global de audición en una prueba clínica de una persona normal, que muestra que se asemeja a la envolvente de los mínimos de las curvas de sintonía.

VÍA AUDITIVA

La vía por la que se transmite y procesa el estímulo auditivo tiene características fundamentales: el procesamiento en paralelo por vías especializadas en la extracción de particularidades del estímulo, la conjunción temprana de información proveniente de ambos oídos, y el mantenimiento de la tonotopia en las distintas estaciones de la vía. Los núcleos centrales que componen la vía auditiva (Fig. 11-15), incluidas las áreas auditivas de la corteza cerebral, procesan los estímulos estimando la ubicación de la fuente sonora, analizando aspectos temporales del sonido e incluso detectando combinaciones precisas de frecuencias que integran el estímulo. Esta última característica guarda estrecha relación con el procesamiento de señales biológicamente relevantes, como las implicadas en el procesamiento del lenguaje hablado.

Del ganglio espiral a los núcleos cocleares

Las fibras aferentes son las primeras neuronas de la vía auditiva a las que se ha hecho referencia previamente. Son neuronas bipolares cuyos axones periféricos inervan a las células ciliadas en su base, mientras que las centrales conforman el nervio auditivo, llegando a los núcleos cocleares del bulbo raquídeo del tronco encefálico. En esta localización los axones se bifurcan en una rama ascendente que contacta a la división dorsal del núcleo coclear. La rama descendente vuelve a bifurcarse, contactando a los núcleos: coclear anteroventral y coclear posteroventral. Es en este punto que comienza el procesamiento en paralelo. Por un lado, la tonotopia coclear se mantiene en cada una de las tres ramas y, por otro, cada núcleo coclear tiene neuronas con distintas propiedades de integración, lo que permite extraer distintas características del estímulo.

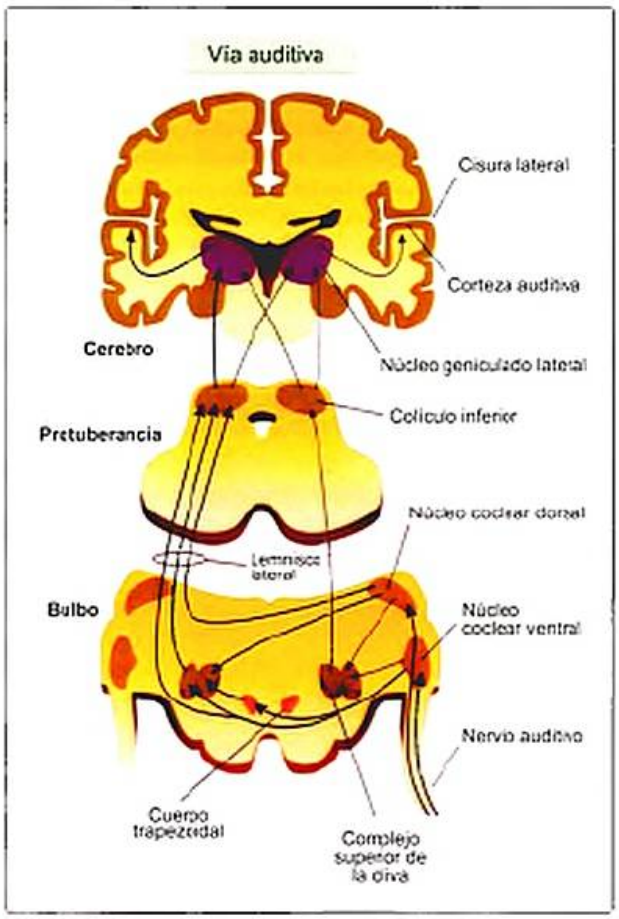


Figura 11-15. Vía auditiva.

De los núcleos cocleares a los núcleos olivares

Los siguientes núcleos de la vía se encuentran también en el tronco encefálico, en la protuberancia, y se denominan núcleos olivares. Los núcleos olivares reciben proyecciones de los núcleos cocleares ipsilaterales y contralaterales, produciéndose la integración de la información proveniente de ambos oídos. Esta característica tiene además importancia clínica, ya que el daño de la mayor parte de los núcleos auditivos da como resultado sordera bilateral, ya sea total o parcial. Los únicos casos de sordera monolateral surgen entonces por daños en la vía auditiva periférica (oído o nervio auditivo).

Los núcleos olivares tienen un rol clave en la detección de la ubicación de la fuente sonora. Los seres humanos presentan una asombrosa capacidad de localizar la fuente del sonido (aunque quedan muy disminuidos cuando se los compara con algunas especies animales, como la lechuza de campanario). Para esto el sistema auditivo se vale de al menos dos estrategias. Si el sonido tiene una frecuencia de menos de 3 kHz, las neuronas del nervio auditivo son capaces de descargar enganchadas en fase con el sonido (Fig. 11-14), es decir, que alrededor de una fase determinada del ciclo descargará un grupo compuesto por un número relativamente estable de neuronas cuya frecuencia (grupal) es cercana a la del sonido. La posición de una fuente sonora en el espacio puede codificarse por coordenadas espaciales en un eje vertical (altitud: ángulo entre la dirección de la fuente y el plano horizontal) y uno horizontal (azimut: ángulo entre el plano sagital y el plano vertical que pasa por la cabeza y la fuente sonora). Si el azimut de una fuente sonora es distinto de cero, se encuentra más cerca de un oído que del otro y el sonido llegará primero al oído más cercano. En consecuencia, se activará primero la vía auditiva correspondiente a dicho oído. De esta manera, al comparar la información de ambos oídos, y como está preservada la estructura temporal de la onda sonora, el sistema extrae información sobre la diferencia de tiempo que separa el inicio de la actividad en una vía y en la otra, denominada diferencia de tiempo interauricular. Los seres humanos son capaces de detectar diferencias de tiempo interauriculares de entre 700 y 10 ms, lo cual es sorprendente si se piensa que las neuronas operan en el orden de los milisegundos. Para esto el sistema se vale de neuronas denominadas detectores de coincidencia, que se encuentran en la oliva media superior, núcleo que recibe aferencias de los núcleos coclear anteroventral derecho e izquierdo. Las neuronas de estos núcleos son neuronas bipolares con una dendrita medial (que se extiende hacia la línea media) que recibe la entrada excitatoria contralateral y una dendrita lateral que recibe la entrada excitatoria ipsilateral. Para ver cómo estas neurona hacen posible determinar la posición de la fuente sonora véase Ubicación de la fuente sonora, más adelante.

Para frecuencias mayores de 2 o 3 kHz, la percepción del azimut se realiza en la porción lateral de la oliva superior (oliva lateral superior). Esta estructura recibe entradas excitatorias del núcleo coclear anteroventral ipsilateral, mientras que una estructura cercana, denominada núcleo medio del cuerpo trapezoide también es blanco de estas aferencias del núcleo coclear anteroventral e inhibe a la oliva lateral superior contralateral. Es así que cada oliva lateral superior recibe una entrada excitatoria ipsilateral y una inhibitoria contralateral, configurándose un circuito de inhibición cruzada contralateral que modula la entrada de los núcleos cocleares. Cuando la fuente sonora está exactamente lateral a la cabeza, la activación de la oliva lateral superior ipsilateral será máxima, mientras que la inhibición del núcleo medio del cuerpo trapezoide contralateral será mínima. En el otro extremo, una fuente sonora enfrentada a la línea media generará una combinación de entradas que determinará que la activación ipsilateral sea cancelada por la inhibición contralateral.

Del núcleo coclear al lemnisco lateral

En conjunto con las vías biauriculares que proyectan hacia los núcleos olivares, los núcleos cocleares envían proyecciones hacia el núcleo lemniscal lateral del lado contralateral. En este núcleo se procesan aspectos temporales del estímulo, como su inicio o duración, independientemente de su intensidad o frecuencia.

Colículo inferior

La información procesada en los núcleos olivares y lemniscales es integrada en el mesencéfalo en los colículos inferiores. La relevancia de esta estructura en el procesamiento auditivo se basa en las propiedades computacionales de las neuronas que lo componen. Por un lado se han descrito tipos neuronales con sensibilidad a características muy específicas del estímulo, como su duración o modulación de frecuencias específica. Estas características sugieren la participación del colículo inferior en el procesamiento de estímulos relacionados con la comunicación intraespecífica, incluidos los relacionados con el lenguaje humano.

Pero quizá las reinas de la computación neuronal en el colículo inferior sean las neuronas específicas de espacio descritas en la lechuza de campanario *Tyto alba*. Estas neuronas responden selectivamente a una combinación específica de diferencia de tiempo interaurícular y de la diferencia de intensidad interaural. En esta especie, la información de la fase del sonido se conserva en sonidos de hasta 7 kHz, haciendo innecesaria la determinación del azimut por la diferencia de tiempo interaurícular. Entonces, contando con una posición asimétrica de los oídos (uno enfocando hacia abajo y otro hacia arriba), la diferencia de tiempo interaurícular codifica también la altura de la fuente sonora. Entonces la diferencia de fase interaurícular y la diferencia de tiempo interaurícular codifican el azimut y la altura de una fuente sonora, respectivamente. La existencia de neuronas con sensibilidad específica a la combinación de dichas claves y su ordenamiento determinan la existencia de un verdadero mapa espacial en el colículo inferior de la lechuza de campanario. Si bien no se ha descrito la existencia de mapas espaciales tan específicos en seres humanos, ni en especies emparentadas, la clara capacidad del ser humano de ubicar con cierta precisión una fuente sonora sugiere la existencia de mecanismos de computación del espacio auditivo.

> A pesar de que el tálamo es la principal estructura de procesamiento subcortical de la información sensorial, la información es procesada en diferentes núcleos del tronco del encéfalo antes de alcanzar la corteza. De esta forma, la información procedente del nervio auditivo llega a diferentes núcleos del bulbo raquídeo (núcleos cocleares, complejo olivar superior, cuerpo trapezoide, etc.) y de ahí es enviada a través del lemnisco lateral al colículo inferior del mesencéfalo para alcanzar, finalmente, el núcleo geniculado medial del tálamo.

Núcleo geniculado medial del tálamo

Al igual que en la vía visual, el tálamo es una estación de relevo obligatoria en la transferencia de la información auditiva hacia la corteza. El núcleo geniculado medial del tálamo posee una porción principal o ventral que recibe proyecciones casi exclusivamente del colículo inferior. Las porciones dorsal y medial del núcleo geniculado medial se organizan alrededor de la zona ventral como un cinturón. La zona medial guarda la tonotopia característica de la vía auditiva, mientras que las zonas en cinturón procesan características más complejas del estímulo.

El núcleo geniculado medial recibe proyecciones, que en su mayoría se originan en el colículo inferior ipsilateral, aunque algunas pocas provienen directamente de núcleos del tronco encefálico inferior. La precisa tonotopia preservada por la vía auditiva, la organización de las proyecciones colículares y las propiedades de las neuronas del núcleo geniculado medial dan como resultado la existencia de detectores de señales cuando ocurre cierta combinación de frecuencias: ciertas neuronas descargan cuando el estímulo se compone de dos vibraciones cuyas frecuencias difieren en una magnitud precisa. De esta manera generan un mapa de pares de frecuencias que identifican características importantes de estímulos complejos, por ejemplo, vocalizaciones. Los murciélagos producen señales largas (10 a 60 ms) de frecuencia constante que, debido al efecto Doppler, producen ecos de una frecuencia ligeramente más alta que la emitida (si el murciélago se está acercando a su presa). La resolución de frecuencia requerida para esta tarea es proporcionada por una región coclear fuertemente desarrollada. El núcleo geniculado medial también está implicado en el análisis específico de pequeñas modulaciones rítmicas en la amplitud y la frecuencia de los ecos producidas por el aleteo de los insectos-presa.

> La información proveniente del nervio auditivo llega a los núcleos cocleares del bulbo raquídeo y transcurre por varias vías paralelas, terminando (por lo que se refiere al procesamiento subcortical) en el núcleo geniculado medial del tálamo.

Corteza auditiva

Tal como se ha señalado en el capítulo 3, la corteza auditiva presenta la clásica subdivisión que caracteriza a las cortezas sensoriales, un área primaria, que recibe aferencias subcorticales, procesa unos pocos aspectos básicos del estímulo y proyecta hacia otras zonas relacionadas. Estas áreas de orden jerárquico superior se caracterizan por un aumento en la complejidad de las características del estímulo que son capaces de procesar.

La corteza auditiva primaria se localiza en el lóbulo temporal, en la circunvolución temporal superior (fig. 11-16). Las proyecciones punto a punto del núcleo geniculado medial sobre las neuronas de la corteza auditiva primaria conforman un mapa tonotópico, característico de esta modalidad sensorial. Las neuronas de la corteza auditiva primaria se organizan además en bandas de dominancia auricular, dispuestas ortogonalmente al eje espectral. Las neuronas dispuestas en una banda son estimuladas por estímulos de una frecuencia determinada provenientes de ambos oídos (neuronas EE), mientras que en la banda adyacente las neuronas son estimuladas por estímulos de la misma frecuencia provenientes de un oído, mientras que estímulos provenientes del oído contralateral provocan inhibición (neuronas EI).

> En el sistema auditivo, los axones que conectan con los receptores sensoriales ubicados internamente con respecto la ventana oval codifican los sonidos de frecuencias bajas (más graves), mientras que los localizados en la región más próxima a ésta codifican los sonidos de frecuencias altas (más agudos). Dicha organización tonotópica (un mapa de todo el espectro de frecuencias audibles) en la que se da una relación topográfica entre los distintos puntos de origen de las fibras del sistema auditivo se mantiene hasta la corteza auditiva primaria.

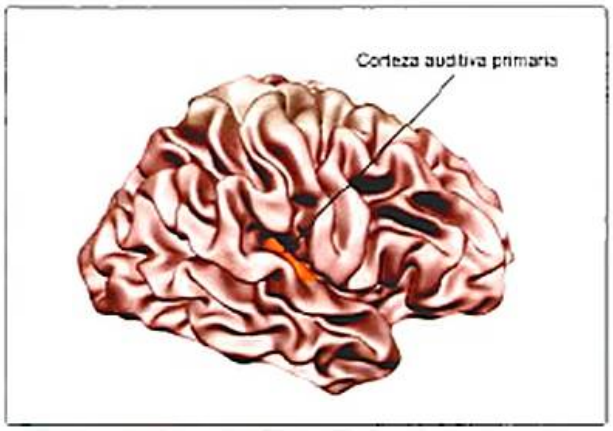


Figura 11-16. Corteza auditiva primaria. La corteza auditiva primaria se localiza en el lóbulo temporal (concretamente, en la región correspondiente al área 41 de Brodmann). Esta región de corteza agranular recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. En la corteza auditiva primaria se observa una organización tonotópica (en esta región cortical se establece un mapa de todo el espectro de frecuencias audibles).

La corteza auditiva de asociación, el primer nivel, queda constituido por la denominada región del cinturón (que a su vez puede subdividirse en siete partes) que se ubica rodeando a la corteza auditiva primaria. Esta región recibe información tanto de la corteza auditiva primaria como del núcleo geniculado medial del tálamo. El nivel superior en la corteza de asociación auditiva queda constituido por la denominada región del paracinturón. Esta región rodea a la región del cinturón y recibe información tanto de la región del cinturón como del núcleo geniculado medial del tálamo.

De particular importancia para los seres humanos en relación con la corteza auditiva de asociación es el área de Wernicke (ubicada en las regiones posteriores de las regiones que se activan al escuchar hablar en un lenguaje conocido: en naranja y amarillo en la fig. 11-17). Esta zona cortical es fundamental para la comprensión del lenguaje hablado. Esta especificidad está relacionada con la sensibilidad de las neuronas que la componen a determinados patrones de frecuencia y temporalidad del estímulo. Evidencia similar se ha encontrado en primates, cuyos registros de neuronas de la corteza auditiva primaria muestran selectividad para combinaciones de frecuencias con una estructura temporal determinada.

Son variadas las especies animales que poseen neuronas sensibles a combinaciones de frecuencias. Aves, primates no humanos, murciélagos e incluso ranas, aprovechan estos detectores de combinaciones de frecuencias o bandas de frecuencia, para la detección de características relevantes de los sonidos. En particular, las neuronas de la corteza auditiva primaria de algunos murciélagos responden selectivamente a combinaciones de frecuencia y se organizan de tal modo que

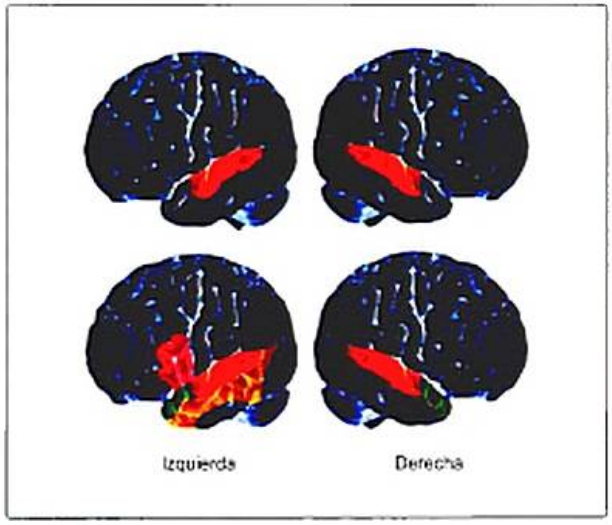


Figura 11-17. Actividad cerebral durante la audición. Registro de tomografía por emisión de positrones (PET), oyendo un idioma desconocido (arriba) y conocido (abajo). Se presenta en naranja la activación del lóbulo temporal, involucrado en los procesos generales de la audición. Abajo, además de la región que activan indistintamente todos los sonidos (en naranja), también se activan otras áreas auditivas bilaterales del lóbulo temporal (en verde) y dos áreas del hemisferio derecho: una relacionada con el conocimiento de las palabras (en amarillo), y el área de Broca (en rosa), responsable de la producción del lenguaje hablado.

el sistema detecta diferencias precisas de frecuencia entre la llegada de un sonido producido por el animal y su reflejo (v. Distancia, más adelante). De esta manera se crea un mapa espacial del entorno auditivo, sensible a la velocidad relativa con respecto al murciélago, de los objetos del mundo exterior.

Los sonidos relevantes para la comunicación interespecífica suelen tener estructuras temporales precisas, por lo cual no es sorprendente que la corteza auditiva esté especialmente desarrollada para el procesamiento temporal de las señales. Experimentos de lesión en gatos y monos muestran que estos animales pierden la capacidad de distinguir entre estímulos que poseen los mismos componentes espectrales pero distintas secuencias temporales. Si se piensa en el lenguaje humano hablado, resulta claro que la cantidad de información contenida en un mensaje no depende solamente de los componentes de frecuencia de la señal, sino también, y en forma fundamental, del orden temporal con que se presenten.

El estudio de la función de diversas regiones del sistema nervioso, y en particular de la corteza, se basó hasta hace poco en experimentos de lesiones (producidas accidentalmente o provocadas por los investigadores) o de registro de la actividad eléctrica. Recientemente se desarrollaron métodos de registro y estimulación usando campos magnéticos y dispositivos como la tomografía de emisión de positrones (PET). Este método, tal como hemos visto en el capítulo 4, permite determinar qué regiones del cerebro reciben más irrigación o consumen más glucosa cuando realizan cierta tarea. Se han determinado las regiones de la corteza que aumentan su actividad al escuchar hablar en un idioma que el individuo conoce o en uno que desconoce (Fig. 11-17). Si el paciente lo desconoce, se activa el área primaria (que prácticamente no se ve en la figura) y áreas secundarias no específicas del lenguaje. Si es un idioma conocido se activan, además, otras áreas relacionadas con el lenguaje como la de Broca y la de Wernicke (v. cap. 19).

¡ En general, en relación con la corteza auditiva de asociación, pueden definirse tres corrientes o vías: una vía o corriente dorsal que termina en la corteza parietal posterior, una corriente que proyecta ventralmente a la neocorteza temporal y una corriente que proyecta anteriormente a lo largo de la circunvolución temporal superior. Parece ser que la corriente dorsal se encuentra implicada en la localización del sonido, mientras que la ventral lo está en el análisis de los sonidos complejos.

PERCEPCIÓN

Como se ha visto en capítulos anteriores, la percepción es el proceso desarrollado por el sistema nervioso de toma de conciencia del entorno, interpretando la información sensorial que recibe. No es sólo un proceso de examen de la información sensorial por sucesivos núcleos neuronales de complejidad creciente (*bottom-up*), sino que involucra también influencias (control) desde las estructuras centrales a las más periféricas (procesos *top-down*).

Aunque la percepción es un proceso de cuyo resultado en general el individuo es consciente (con participación cortical), gran parte del proceso se realiza en estructuras subcorticales. En lo que sigue, se estudiarán varias características del sonido que el ser humano percibe, indicando cuando corresponda, las estructuras que realizan partes esenciales del proceso.

Intensidad del sonido

Como en casi todas las sensaciones, la percepción de la intensidad sigue aproximadamente la ley de Fetchner y Weber (v. cap. 9). Esta ley establece que la diferencias en intensidad de dos sonidos (I_1 e I_2) es percibida cuando $I_1/I_2 > u$, donde el umbral (u) es prácticamente independiente de las intensidades. En el caso de la audición, para diferenciar dos intensidades (medidas como la amplitud de la presión sonora), es necesario que difieran por lo menos en un porcentaje dado. Si se obtiene el logaritmo de la expresión anterior, se tiene: $log(I_1/I_2) > log(u)$, o, lo que es lo mismo, $log(I_1) - log(I_2) > log(u)$. Entonces, si las intensidades se miden en logaritmo de la presión sonora, el umbral de diferenciación de dos sonidos es prácticamente constante al variar las intensidades. Por eso, la intensidad sonora se mide en decibelios (dB): $10 \times log(I) = 20 \times log(I)$, donde I se refiere a la presión del sonido (siendo I proporcional a la potencia) y *log* al logaritmo en base 10. En esta relación se basa el diseño de los potenciómetros que se usan para el control de volumen en amplificadores de sonido. Si se usara un amplificador lineal (un giro de determinado ángulo del potenciómetro corresponde al mismo incremento de la amplitud), para aumentar la intensidad en forma apenas perceptible, se lo debería girar mucho más si el sonido inicial fuera muy fuerte que si no lo fuera. Los controles de volumen que se usan habitualmente son exponenciales, de manera que para cambiar el volumen de un sonido en forma apenas perceptible el giro del potenciómetro que debe hacerse es prácticamente independiente de la intensidad del sonido. Además, si se solicita a una persona que evalúe la relación entre la intensidad de dos sonidos, lo hará con valores proporcionales a la diferencia de intensidades medidas en decibelios.

Los axones del nervio coclear parecen informar al cerebro sobre el volumen de un estímulo alterando su tasa de disparo. Ya se señaló que el tono queda codificado de dos formas diferentes. Los sonidos de alta frecuencia flexionan la base de la membrana basilar (cerca de la membrana oval), mientras que los sonidos de baja frecuencia generan la flexión del ápex (en el extremo opuesto). Dado que las frecuencias altas y bajas estimulan diferentes grupos de células auditivas, la frecuencia se encuentra codificada anatómicamente. Puede decirse, por lo tanto, que mientras que el tono se encuentra codificado por el tipo de neuronas que se activa, el volumen lo estaría por la tasa de disparo neuronal. No obstante, las neuronas en el ápex de la membrana basilar que codifican las frecuencias más bajas lo hacen por su tasa de disparo: si responden con mayor frecuencia codifican un tono más alto. Sobre esta base, la mayoría de los autores sugieren que el volumen de los sonidos de baja frecuencia está codificado por el número de axones de las neuronas del ápex de la membrana basilar que están activos en un momento dado.

La fuerza con la que se percibe un sonido correlaciona con el número de neuronas activas del nervio y de la vía auditiva y con su frecuencia de descarga.

Altura de una nota

La altura de una nota no es una característica del sonido, sino una cualidad perceptiva del sonido. La altura de una nota es un percepto identificado por el cerebro a partir de la información provista por las aferentes auditivas, relacionado de alguna forma con los sonidos que llegan a los oídos. La característica asociada, en general, a la altura es la frecuencia del sonido. Sin embargo, en el recuadro 11-5 se advierte que en ciertas situaciones, ante un estímulo complejo, la altura de una nota percibida corresponde a una frecuencia que ni siquiera forma parte del estímulo. Sin embargo, la altura de un sonido informa sobre los sonidos de manera que posibilita disfrutar y distinguir piezas musicales, identificar la voz de nuestros amigos, etcétera.

Muchos científicos estudiaron la naturaleza de la altura de un sonido. Pitágoras (c. 530 a.C.) estudió la relación entre la longitud y tensión de una cuerda, con la altura de la nota que produce. Galileo (1564-1642) estableció la relación de la altura de una nota con la frecuencia de oscilación del objeto que la producía. Ohm aplicó el análisis de Fourier al estudio del sonido. von Helmholtz realizó un estudio exhaustivo de la altura en su texto clásico para su estudio en su libro *On the sensations of tones* (1877). A partir de estos estudios y las determinaciones experimentales de von Bekesy, se interpretó que la altura de una nota era el percepto que usualmente corresponde a la frecuencia de vibración.

Recuadro 11-5. La fundamental faltante

La ilusión de la fundamental faltante muestra que no hay una correlación directa entre la frecuencia de un sonido y la altitud percibida. De acuerdo con el modelo de von Helmholtz y los resultados de von Bekesy, cuando se estimula con una mezcla de sinusoides, se estimulan las aferentes ubicadas en las regiones de la cóclea donde las vibraciones de la membrana basilar producidas por cada sinusoide alcanzan su máximo. Si las frecuencias de estas sinusoides no tuvieran relaciones sencillas entre ellas, debería sentirse una mezcla disonante de notas. En el otro extremo si todas las frecuencias son múltiplos de una de ellas, el sonido resultante sería similar al producido por una nota musical y la altura percibida sería la correspondiente a la frecuencia fundamental. En una situación intermedia, si las frecuencias de las notas son múltiplos de una frecuencia, que no es la de ninguna de ellas, se percibe la altura correspondiente a esta frecuencia faltante, que en realidad es la fundamental del desarrollo en serie del sonido producido por todas las sinusoides sonando simultáneamente (Fig. 11-22 A).

Este fenómeno se conoce como la ilusión de la fundamental faltante. Puede ser un producto de la actividad de algún circuito cerebral que «calcule» la fundamental o de un mecanismo que identifique la frecuencia de los sonidos complejos lo el intervalo entre los máximos). Sin embargo, hasta ahora no se determinó si alguno de estos mecanismos, en la vía auditiva, es responsable de la aparición de este fenómeno.

Timbre

El timbre se define por exclusión, como la característica perceptiva del sonido que no es ni la altura, ni la intensidad. Por ejemplo, una nota tocada por un saxo y por un bajo difieren en el timbre. Hay distintas particularidades del sonido que contribuyen a la percepción del timbre, por ejemplo, las intensidades relativas de los distintos armónicos, la cantidad y el tipo de ruido que produce el instrumento y la variación temporal de la amplitud del sonido. Además, cuando se toca una nota con un instrumento dado, éste produce al comienzo un sonido que tiene componentes con frecuencias lejanas a la fundamental y sus armónicos, que se llama ataque y que también contribuye al timbre.

El cerebro es capaz de distinguir entre sonidos de diferentes timbres detectando los sobretonos individuales que constituyen los sonidos y produciendo patrones únicos de disparo neuronal en el sistema auditivo.

Ubicación de la fuente sonora

La ubicación de un sonido se puede realizar por tres parámetros de un sistema centrado en el individuo que percibe el sonido: *a)* el azimut, que es el ángulo que forma el plano vertical que pasa por la fuente sonora y por la cabeza del individuo con el plano sagital; *b)* la altitud, que es el ángulo entre la dirección de la fuente y el plano horizontal, y *c)* la distancia entre la fuente y la cabeza del individuo.

Azimut

Se percibe por la diferencia temporal o de intensidad entre la respuesta de ambos oídos al sonido producido por una fuente: si la fuente está en el plano sagital, la respuesta de ambos oídos será sincrónica y de igual intensidad; si la respuesta está del lado derecho, la respuesta del oído derecho precederá a la del izquierdo y será más intensa. Los mecanismos cerebrales que realizan esta tarea difieren entre especies.

Para esto (como ya se señaló) el sistema se puede valer de neuronas denominadas detectores de coincidencia que se encuentran en la oliva media superior, núcleo que recibe aferencias de los núcleos cocleares anteroventral derecho e izquierdo. Las neuronas de estos núcleos son neuronas bipolares con una dendrita medial (que se extiende hacia la línea media) que recibe la entrada contralateral y una dendrita lateral que recibe la entrada ipsilateral (Fig. 11-18). La activación de una neurona de la oliva media superior requiere la llegada simultánea de dos estímulos, uno proveniente de cada hemicampo auditivo. Si el sonido proviene de la izquierda, los potenciales de acción que generan van a llegar antes al núcleo que los provenientes del oído derecho. Poco después, cuando los potenciales de acción de la izquierda ya avanzaron bastante, lle-

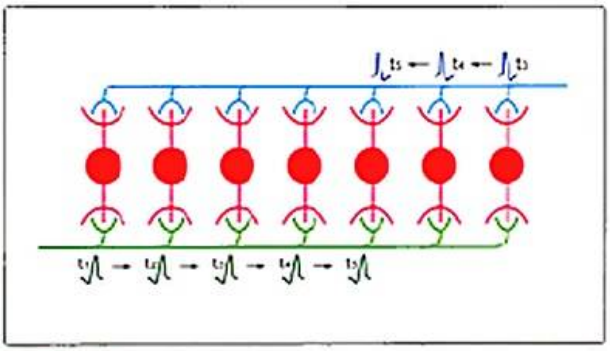


Figura 11-18. Modelo de Jeffress. Un núcleo con una fila de neuronas con dendritas en direcciones opuesta (en magenta) son estimuladas por fibras provenientes del oído izquierdo (en verde) y derecho (en azul). Si el sonido proviene de la izquierda, los potenciales de acción que generan van a llegar antes al núcleo (en el tiempo t_1) que los provenientes del oído derecho. En el tiempo t_2, cuando los potenciales de acción de la izquierda ya avanzaron bastante, recién llegan al núcleo los provenientes de la derecha. En el tiempo t_3, ambos grupos de fibras estimulan la misma neurona, produciendo una respuesta mayor que las otras respuestas, que fueron estimuladas sólo por un grupo de fibras a la vez.

gan al núcleo los provenientes de la derecha. Cuando los potenciales de ambos lleguen a la misma neurona, los potenciales provenientes de la izquierda habrán avanzado más que los de la derecha y, por lo tanto, la neurona que responde estará sobre el lado derecho de la fila, indicando que el sonido proviene del lado izquierdo de la cabeza. De esta forma, la convergencia de dos estímulos sobre un detector de coincidencia dado informa sobre una cierta diferencia de tiempo interauricular. Este modelo propuesto por Jeffress sin ninguna base experimental, ha inducido a muchos científicos a poner a prueba este modelo: entre ellos, el grupo de Konishi (2003) han producido resultados experimentales en la lechuza de campanario que apoyan fuertemente este modelo y que explican cómo se ubica la posición de una fuente sonora.

Cuando el sonido tiene una frecuencia mayor a 3 kHz, en seres humanos, debe ponerse en juego otra estrategia, ya que, como se mencionó previamente, el potencial receptor no oscila a la frecuencia del sonido, sino que presenta una despolarización constante (Fig. 11-12 C) y la información acerca de la fase del estímulo se ha perdido. Por encima de los 3 kHz, la detección de la posición donde se origina el sonido se basa en el cómputo de la diferencia de intensidad interauricular. A estas frecuencias la longitud de onda se hace muy corta y la cabeza funciona como un obstáculo, creando una «sombra» del lado opuesto al que proviene el sonido. Las aferentes de lechuzas de campanario descargan enganchadas en fase al estímulo hasta con frecuencias de 7 kHz y, por lo tanto, la diferencia de tiempo interauricular ubica el azimut sin necesidad de estimar la diferencia de intensidad interaural.

Altitud

Algunos animales (como la lechuza de campanario), debido a la orientación de la oreja o del conducto auditivo, pueden generar diferencias entre ambos oídos que ayudan a la ubicación de la fuente. En el ser humano, la oreja permite ubicar la fuente sonora, ya que actúa como un filtro que depende de la dirección en la que llega el sonido, debido a los reflejos en las superficies orientadas en distintas direcciones de la oreja, que entonces producen ecos que dependen de la dirección de la que proviene el sonido.

Distancia

Los seres humanos no estiman la distancia a la que se encuentra una fuente sonora con gran precisión, aunque pueden distinguir groseramente si la fuente está lejos o cerca. Aparentemente, esta estimación de la distancia se realiza gracias al retraso que tienen los ecos respeto al sonido original. El sonido llega a los oídos directamente o después de ser reflejado en superficies cercanas: si la fuente es lejana, los ecos llegan con un retraso que es producido fundamentalmente por el tiempo de transmisión entre la superficie reflejante y el sujeto. Procesando esta diferencia, el cerebro es capaz de estimar la distancia a la que se encuentra la fuente sonora. Esto no descarta la existencia de otros mecanismos que contribuyan en esta estimación. Los ciegos también usan esta diferencia entre sonidos y ecos para estimar la distancia a la que se encuentran las paredes: un ciego, ante la pregunta del autor referente a si él notaba cuando llegaba a una esquina, dijo que por supuesto, dado que en las esquinas el espacio era *más abierto*: quizás porque los ecos estaban más retrasados o no existían, ya que las superficies reflejantes están alejadas. Ray Charles decía que usaba zapatos que hacían ruido al caminar, porque al pasar frente a una puerta abierta, lo sabía.

Los murciélagos también usan ecos para determinar la distancia, pero en este caso el sonido es el producido por él mismo, mediante un mecanismo que se llama ecolocación. Estos mamíferos emiten en sucesión dos sonidos: uno compuesto por un intervalo breve (1-3 ms) durante el cual emiten señales de banda ancha moduladas en frecuencia (FM), y otro con frecuencia constante. El primero produce un eco que el núcleo medial olivar superior usa para calcular el tiempo entre la producción del sonido y la llegada del eco y así estimar la distancia a la que se encuentra el objeto. Pero si el murciélago se mueve muy rápido debe controlar la velocidad con la que cambia esta distancia. Para esto utilizan el eco que produce la parte de frecuencia constante de su emisión y, a través de la diferencia de frecuencias producida por el efecto Doppler, la velocidad de acercamiento. Esta señal está integrada por la frecuencia fundamental ($f_1 = f$) y sus armónicos ($f_2 = 2f$, $f_3 = 3f$, etc.) (v. Recuadro 11-1). f_2 tiene baja intensidad y su frecuencia varía entre 20 y 30 kHz. El armónico f_2 es el componente con mayor in-

> La localización del azimut de las fuentes de sonidos breves y de sonidos con frecuencias por debajo de 3.000 Hz es detectado por las neuronas en el complejo olivar superior medial, que responden más vigorosamente, por ejemplo, cuando un oído recibe el sonido breve primero, mientras que la localización del azimut de las fuentes de sonidos de alta frecuencia es detectado por las neuronas en el complejo olivar superior lateral, que responden más vigorosamente cuando un órgano de Corti es estimulado más intensamente que el otro.

tensidad de la señal y varía entre 40 y 60 kHz. Los murciélagos computan la diferencia de frecuencias entre la primera armónica de la emisión (f_1) y la de su eco como medida de la velocidad a la que varía la distancia al objeto.[2]

Escenas complejas

La mayoría de los estudios sobre percepción auditiva se han realizado en configuraciones muy simplificadas. En un experimento típico, se presenta una señal auditiva en un fondo de silencio y se solicita que la persona juzgue, por ejemplo, si la señal está presente, o si es diferente de una segunda señal en intensidad, tono o timbre. En un caso más complejo, se le puede pedir que reconozca una frase. Pero ésta no es la situación habitual en que se deben interpretar las señales sonoras: piense el lector, por ejemplo, en atender una conversación en una fiesta bulliciosa. Bregman (2001) denominó *análisis de la escena auditiva* al proceso cerebral que permite realizar este tipo de tarea. Para su estudio se hará referencia a sus componentes físicos: señales o estímulos y fuentes acústicas. Estos componentes tienen propiedades o características, como la frecuencia fundamental, la amplitud, o el espectro de potencias. Las cualidades perceptivas (tono, volumen, timbre) pueden o no tener correlación con las físicas. Cuando se analizan estímulos aislados, la correlación es clara y ello puede hacer que se confundan los términos físicos con los perceptivos, pero la diferencia es clara cuando los estímulos son complejos, como en el caso de la fundamental faltante (Recuadro 11-3). Las situaciones reales son mucho más complejas que las pruebas de laboratorio: el sonido que llega a cada uno de los oídos es la suma de las ondas de presión que emanan de diversas fuentes que se superponen en el tiempo. Además, el sonido producido por distintas fuentes cambia en el tiempo: un violín toca en sucesión diversas notas; una persona pronuncia distintas palabras, compuestas por varias sílabas. Sin embargo, en general lo que se necesita para una respuesta adecuada a los acontecimientos del ambiente no es una descripción de esta mezcla, sino la descripción separada de las fuentes acústicas individuales. Desafortunadamente, el examen de un corto tramo de la forma de onda, o incluso de su espectro, no puede informar cómo se formó la mezcla, ya que hay una enorme cantidad de formas de descomposición de ésta. El problema sólo puede resolverse mediante el examen de una ventana de tiempo más largo, el análisis de los cambios que se producen con el tiempo, haciendo uso de algunas restricciones *a priori* con respecto a la credibilidad de descomposiciones particulares. Como dijo Machado: debemos separar las voces de los ecos y, entre las voces, una. Algunas de estas restricciones pueden observarse en un espectrograma.

Pero primero se hará una digresión para explicar qué es un espectrograma. Como se explica en el recuadro 11-1, una función $F(x)$ definida en un intervalo puede aproximarse por una suma de funciones sinusoidales:[3]

$$F(t) = a_0 + a_1 \operatorname{sen}(2\pi f_1 t + \gamma_1) + a_2 \operatorname{sen}(2\pi f_2 t + \gamma_2) + a_3 \operatorname{sen}(2\pi f_3 t + \gamma_3) + \ldots$$

Por lo tanto, la función $F(x)$ puede representarse tanto en la forma clásica (en coordenadas cartesiana), como por las sucesiones de números $[a_0, a_1, a_2, a_3 \ldots]$ (llamado espectro de amplitudes) y $[\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3 \ldots]$ (fases). En general, la sucesión de fases $[\gamma_i]$ no da mucha información relevante y, por lo tanto, se presenta sólo el espectro de amplitudes $[a_i]$ o el de potencias $[a_i^2]$. En el espectro de potencias cada número da la potencia aportada por cada frecuencia.

La figura 11-19 A muestra la función (presión en función del tiempo) producida al emitir la palabra «algo» y dos versiones del respectivo espectro. En la figura 11-19 B se muestra el espectro para un intervalo de frecuencias amplio, y en la figura 11-19 C, una región más pequeña de frecuencias, mostrando que el espectro no es una función continua, sino que es cero para casi todos los valores, excepto para una serie de estos.

Para construir un espectrograma se divide la función $F(t)$ en funciones sobre pequeños intervalos de t $(t_i, t_{i+\delta})$, donde los valores t_i están dentro del intervalo que interesa y δ es un valor suficientemente pequeño. Se toma la función F en cada uno de estos intervalos y se representa el espectro en una escala de color o de grises. Finalmente, estos espectros se ponen en dirección vertical en la misma secuencia temporal que los intervalos (Fig. 11-20).

Es relativamente fácil entender el espectrograma de la figura 11-20 sabiendo algo de los sonidos producidos por la voz; por ejemplo, sabiendo que el sonido de la letra «t» es un sonido breve y sin una estructura de armónicos clara y que el de la letra «s» es semejante al de ruido blanco de baja frecuencia, podría identificarse como «it's» la primera estructura que aparece, y de una manera semejante las siguientes.

Pero este ejemplo es un trabajo de laboratorio, con una sola voz y evitando todo ruido. Pero lo que importa es el estudio de los sonidos producidos en un ambiente donde hay múltiples fuentes y en qué medida puede ayudar la interpretación del espectrograma. Bergmann propone examinar el espectrograma de una escena en la que se superpone una persona diciendo «*one, two, three*», otra cantando «da-da-da» y otra silbando, además del ruido de un ventilador. Para este estudio, la energía presente en este espectro debe ser segmentada en perceptos separados de otros, de manera de identificarlos y estudiar su significado. Una ventaja del espectrograma es que en lugar de ser una función (la presión en función del tiempo) de una sola variable, es una imagen estática bidimensional. Horizontalmente, la energía debe ser agrupada identificando, por ejemplo,

[2] Para que una onda sinusoidal sea reflejada por un objeto es necesario que la superficie del objeto sea mayor a la longitud de onda de la vibración incidente. La velocidad del sonido es igual a la longitud de onda multiplicada por la frecuencia de la vibración. De esta relación se puede calcular que una onda de 25 kHz producirá reflejos si la superficie es de dimensiones mayores a 1,4 cm, no siendo efectivo para detectar insectos pequeños. Sin embargo si en vez del reflejo de la onda fundamental se detectara el de la primera armónica, se podrían detectar insectos que midieran más de 0,7 cm, ampliando el espectro de detección en un intervalo interesante, tanto por el valor alimenticio de los insectos en este intervalo como por su abundancia. Esto explica las ventajas que implica el uso del eco de la primera armónica y no el de la fundamental.

[3] En este caso se utiliza como variable independiente la t, para dejar claro que en este caso es un tiempo.

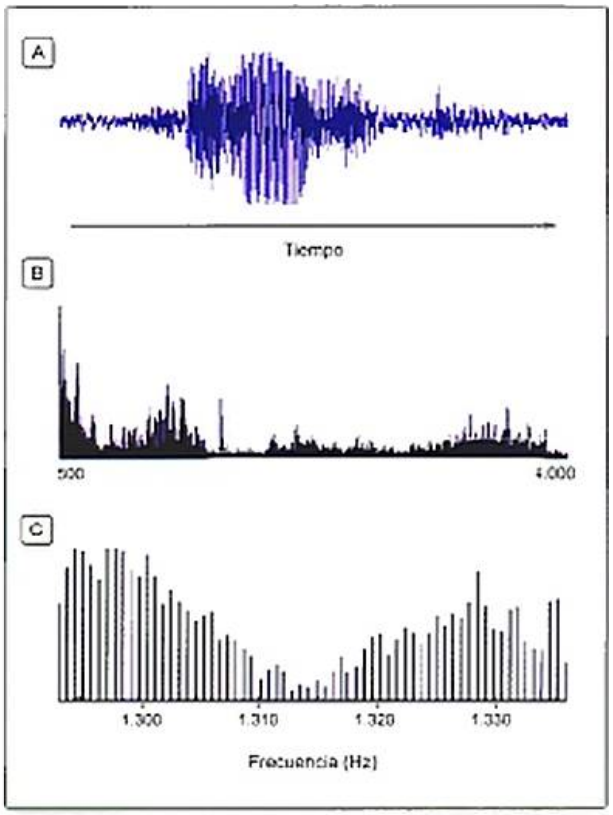


Figura 11-19. Espectro de una onda sonora. A) La presión en función del tiempo, producida al emitir la palabra «algo». B) Espectro de la función temporal mostrada en A. C) Región de bajas frecuencias del espectro mostrado en B.

cada elemento «da», dándole un principio, una duración y un final, convirtiéndolo en una unidad temporal y agrupar a varios grupos «da» en la melodía «da-da-da». Verticalmente se debe asignar la energía a uno o más sonidos simultáneos, que han emanado de fuentes acústicas diferentes. Esto se denomina organización espectral u organización simultánea.

Esta tarea de agrupar, con diversos criterios, se pone en evidencia mediante algunas ilusiones acústicas. La figura 11-21 muestra arriba una serie de pares de notas tocadas en el oído derecho (puntos azules) y en el izquierdo (rosas) para pedirle a la persona que identifique qué oyó con cada oído. Abajo se muestra el resultado más frecuente: las notas de mayor altura (verdes) se perciben como estimulando el oído derecho y las de frecuencia más baja (naranjas), al izquierdo. Al realizar esta misma prueba, otras personas perciben otras ilusiones. La ilusión mostrada en la figura 11-21 era percibida por un porcentaje mayor de diestros, en comparación con los zurdos. Esta ilusión muestra que el agrupamiento de sonidos es un proceso importante en el análisis de la escena auditiva.

La gente procesa la imagen auditiva sin necesidad de usar el espectro de amplitud. Parte de las capacidades que se usan para realizar esta tarea es congénita y otra es aprendida. La integración de ambos tipos de capacidades es lo que permite realizar la difícil tarea de examinar la escena acústica. Pero esos dos tipos de capacidad no son independientes: sin las capacidades heredadas no se pueden aprender algunas de las

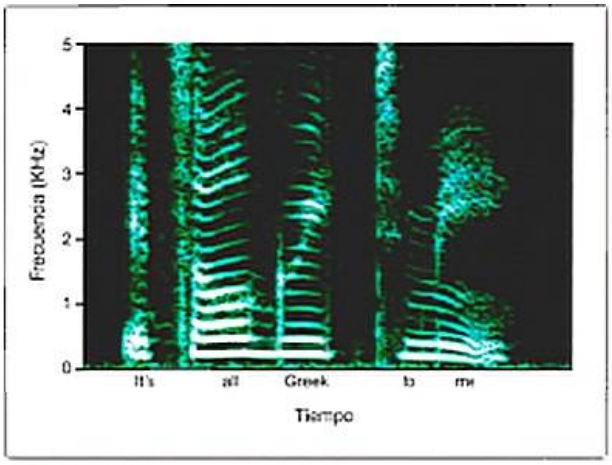


Figura 11-20. Espectrograma de la frase *«it's all Greek to me»* dicho por una voz femenina.

adquiridas, y sin ser expuesto a algunas situaciones experimentales, no se fijan ni integran las genéticas.

Un ejemplo de la capacidad de segmentar una escena acústica es el efecto denominado *cocktail party effect*: si uno se encuentra en una fiesta, es capaz de prestar atención a una

> **¡** Para reconocer la fuente de los sonidos, el sistema auditivo debe reconocer constantemente los patrones cambiantes de la actividad que recibe desde los axones del nervio coclear. Diferentes estudios de neuroimagen parecen indicar que el sistema auditivo se organiza en dos corrientes. La corriente dorsal parece estar implicada en la percepción de la localización del sonido, mientras que la ventral lo está en el análisis del sonido.

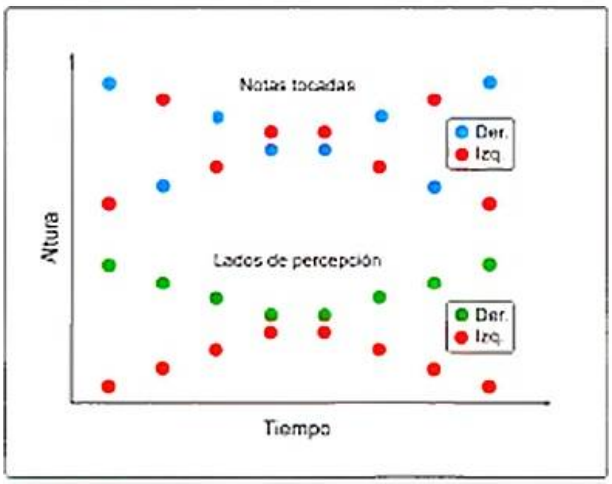


Figura 11-21. Ilusión de la escala. A los sujetos experimentales se los estimula con una serie de notas cuya altura (frecuencia) y orden se esquematizan arriba: los estímulos al oído derecho se representan por puntos azules, y los del izquierdo, por puntos rosas. Abajo se presenta la percepción de los sujetos: las notas representadas en verde fueron identificadas como oídas por el oído derecho, y las naranjas, por el oído izquierdo.

conversación de un grupo que está a su derecha o de otro que está a la izquierda, pero no de ambos a la vez. Se escuchará a un grupo o al otro en función del interés y no de las características físicas (volumen, tono, etc.) de las voces.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN MUSICAL

> Imaginémonos que nos encontramos en la Ceremonia de Apertura de los Juegos Olímpicos de Turín del 2006. Estamos escuchando la última actuación del ya fallecido Luciano Pavarotti. En ella, canta el aria del acto final de la ópera *Turandot* de Giacomo Puccini: el *Nessun dorma*. Se trata de una composición musical pensada para que la cante una sola voz, que prosigue a la declaración por parte de la princesa de que ninguna persona puede dormir hasta hallar el nombre del príncipe desconocido. Después de escuchar esta aria podemos pensar que la música es un don de los dioses que han tocado con su gracia a algunas personas y que nada tiene que ver con la práctica o con el trabajo duro. De forma contraria a esta idea, el tarraconense Pau Casals (1876-1973), considerado uno de los mejores violonchelistas de todos los tiempos, casi a los 100 años de edad sorprendió con su respuesta a uno de sus alumnos que le planteó una cuestión acerca de su actividad como músico: cuando el alumno le preguntó «Maestro, ¿por qué continúa practicando a estas alturas?», el músico le respondió: «Porque estoy realizando progresos».

Hoy se sabe que la práctica de una determinada acción puede poner en marcha cambios importantes en la reorganización de los mapas corticales. A mediados de la década de 1990, el equipo de investigación de Taub demostró que personas adultas que se dedicaban a tocar instrumentos de cuerda con los dedos presentaban un aumento considerable de la región de la corteza que respondía al contacto con los dedos, en comparación con los músicos dedicados a la práctica de otro tipo de instrumentos, por ejemplo, los de viento. ¿Puede una manifestación cultural como la música modificar la estructura del cerebro?

La música es una actividad humana natural presente en todas las sociedades que constituye una de las demandas cognitivas más compleja que la mente humana puede llevar a cabo (v. Recuadro 11-6). Al contrario que otras actividades sensoriomotoras, la interpretación de la música requiere una temporización muy meticulosa de acciones organizadas jerárquicamente, así como un control muy preciso del intervalo de producción del tono, implementado mediante diversos efectores en función del instrumento utilizado. De forma añadida, el procesamiento de la información musical parece estar muy relacionado con el procesamiento del lenguaje.

Si un niño pequeño canta *El patio de mi casa*, o la famosa violinista Shaundra interpreta el concierto número 3 de *Las cuatro estaciones* de Antonio Vivaldi, los mecanismos neuronales implicados en la percepción y la producción de la música proporcionan una fuente muy prolija de atrayentes aspectos en el estudio del funcionamiento del cerebro. En la música, las interacciones entre los sistemas motor y auditivo son de especial interés, en tanto que cada acción destinada a la producción de un sonido influye en la siguiente acción, permitiendo una implicación sensoriomotora.

Cuando un músico toca un instrumento, se produce un determinado conjunto de cambios sensoriomotores, por ejemplo, piénsese en el maestro gaditano Paco de Lucía cuando interpreta una pieza con su guitarra. Este guitarrista flamenco andaluz está considerado uno de los mejores maestros de la guitarra de todos los tiempos. Cuando empieza a tocar su guitarra para interpretar uno de los movimientos, por ejemplo, el Adagio, del *Concierto de Aranjuez* del compositor español Joaquín Rodrigo, el sistema motor del cerebro del músico controla los movimientos precisos que son necesarios para producir el sonido en los fragmentos del concierto resueltos con tranquilos arpegios de guitarra. El sonido producido queda procesado por el sistema auditivo, el cual se utiliza para ajustar las órdenes motoras que se envían a los músculos encargados de hacer sonar la guitarra, alcanzando el efecto deseado. Hoy en día se cree que las señales que provienen de la corteza motora pueden influir en la información que se procesa en la corteza auditiva, incluso en ausencia de sonido, o antes de que éste tenga lugar.[4] Además, se cree que las representaciones motoras se pueden activar, incluso, en ausencia de movimiento, al escuchar el sonido. Todo esto indica que hay una compleja interacción entre los mecanismos sensoriales y los mecanismos de producción en lo que respecta a la música. Cuando Paco interpreta el Adagio del *Concierto de Aranjuez*, su ejecución requiere un control muy preciso de la temporización para poder seguir una estructura rítmica que resulta marcadamente jerárquica (el cronometraje del ritmo). Además, el maestro gaditano debe controlar el tono para producir intervalos musicales específicos, que a pesar de ser críticos para la música, no lo son en el caso del lenguaje. De esta forma, puede decirse que la música implica unas demandas muy específicas y únicas para el cerebro.

Se analizará qué sucede en los mecanismos de producción de la música. Cuando un músico interpreta una pieza, como mínimo necesita tres sistemas básicos de control motor: la temporización o cronometraje, la secuenciación y la organización espacial del movimiento. La temporización precisa de los movimientos se relaciona con la organización del ritmo musical, mientras que la secuenciación y los aspectos espaciales del movimiento se relacionan con la ejecución de notas individuales en el instrumento. Con respecto a la temporización, la capacidad para proyectar la información temporal al movimiento se ha atribuido a un reloj neural o a un mecanismo de cronometraje, en el cual el tiempo se representa a través de pulsos u oscilaciones. No obstante, también se ha sugerido que podría resultar de una propiedad emergente de la cinemática del propio movimiento. Actuales trabajos con técnicas de neuroimagen parecen indicar que la temporización y el cronometraje motor no se encuentran bajo el control

[4] El pianista argentino Estrella (que estuvo preso en Uruguay durante la dictadura militar) agradeció a la campaña solidaria y a la Reina de Inglaterra por haberle regalado un piano mudo, que le permitió practicar, manteniendo o mejorando su técnica.

Recuadro 11-6. El cerebro y la música

La especie humana hacía música casi desde su aparición: hace más de 40.000 años los individuos producían flautas fabricadas con huesos de animales y, probablemente desde mucho antes, hechas con materiales menos perdurables. Pero: ¿qué es la música? ¿Por qué hay sonidos agradables (consonantes) y desagradables (disonantes)? ¿Por qué todas las sociedades humanas hacen música? ¿Es un invento de los seres humanos o es algo innato como el canto de algunos pájaros? Se ha planteado que el *origen* de la música podría deberse a un proceso de coevolución de ésta y el cerebro. Pero esta afirmación extiende el significado de coevolución por fuera de los límites que Darwin y los biólogos han dado a este término: coevolución es el cambio adaptativo de una entidad biológica, inducida por el cambio de otra. Se entiende que, en el caso señalado, el hombre (con su cerebro) es una entidad biológica, no así la música. La música, así como las herramientas, son productos del cerebro y sus cambios y su desarrollo son producto de cambios del cerebro humano, que a su vez, pueden ser adaptativos (producto de la selección natural) o azarosos (producto, p. ej., de la deriva genética). La evolución puede realizarse en respuesta a cambios abióticos, como cambios climáticos; pero esto no constituye coevolución, ya que el clima cambió por un proceso que no es evolutivo (en la acepción darwiniana).

Pero, además, para que la selección natural haya sido responsable del cambio, es necesario que los cambios hayan favorecido la supervivencia de la especie: entonces, ¿cuál fue la ventaja que el uso de la música le dio a los seres humanos? Joseph Jordania sostiene que cuando los homínidos descendieron de las ramas de los árboles, el canto era una actividad peligrosa, ya que podía atraer predadores, lo que no sucede con la misma frecuencia en animales que viven en los árboles. Pero al mismo tiempo, la emisión de sonidos puede ahuyentar predadores y competidores. Pero por otro lado (de acuerdo con Thomas Geissmann), se sostiene que el canto en grupos fue útil para organizar la defensa ante grandes predadores. Los primeros homínidos alejaban a predadores y competidores con su tamaño (en posición erecta), sonidos fuertes (y de baja frecuencia) y movimientos amenazantes (p. ej., piénsese en la danza del equipo de rugby neozelandés, los *All Blacks*). Además, la música puede alterar a los homínidos y conducirlos a un «trance guerrero» que les hace no sentir miedo ni dolor, aceptar las órdenes del líder y actuar en defensa de los intereses del grupo (llegando a asumir conductas altruistas): piénsese en himnos guerreros como *La Marsellesa* y *Deutschland über alles, über alles in derWelt*.

La música también podría haber contribuido a la evolución humana a través de la selección sexual. En este tipo de evolución el macho o la hembra desarrollan características que los hacen atractivos para el otro sexo, por ejemplo, una vistosa cola en los pavos reales, una gran cornamenta en alces, colores vistosos de las plumas y el canto en muchas especies de pájaros, etc. Estas características distintivas se dan principalmente en los machos y a menudo indican capacidades útiles para la conservación de la especie. Quizá la habilidad para el canto constituyó en los homínidos un rasgo atractivo para el sexo opuesto, fundada probablemente en la capacidad que daba para la lucha en grupos o el anuncio de la presencia de un predador. Una vez que se estableció esta característica, el cerebro pudo evolucionar para producir una gama cada vez más amplia y compleja de cantos y para culminar en la producción de música.

Aunque haya algunas hipótesis sobre el origen de la música, la mayoría de las preguntas planteadas no pueden ser contestadas adecuadamente hasta ahora y es necesario conformarse con algunos resultados primarios e interesantes, que quizás apunten a la respuesta a preguntas relacionados sobre la naturaleza de las notas. Primero se intentará dar alguna idea de por qué vibraciones de distintas frecuencia fundamental son identificadas como la misma nota. Se sabe que dada una nota con cierta frecuencia fundamental, una vibración con frecuencia doble es identificada como la misma nota. Esto no parece ser algo aprendido, dada su amplia difusión en distintas culturas que se desarrollaron en forma independiente. La figura 11-22 B muestra la transformada de Fourier de dos notas de modo tal que la frecuencias fundamentales de una de ellas es el doble de la otra. Esta figura muestra que todos los componentes de la nota de frecuencia más alta coinciden con armónicos de la otra. En este caso, podría argumentarse que esto se debe a que en dos notas, cuando una presenta una frecuencia doble que la otra, todas las frecuencias que aparecen son múltiples de la fundamental de la nota de menor frecuencia, generando en los hechos el tipo de sonidos producido por una nota única.

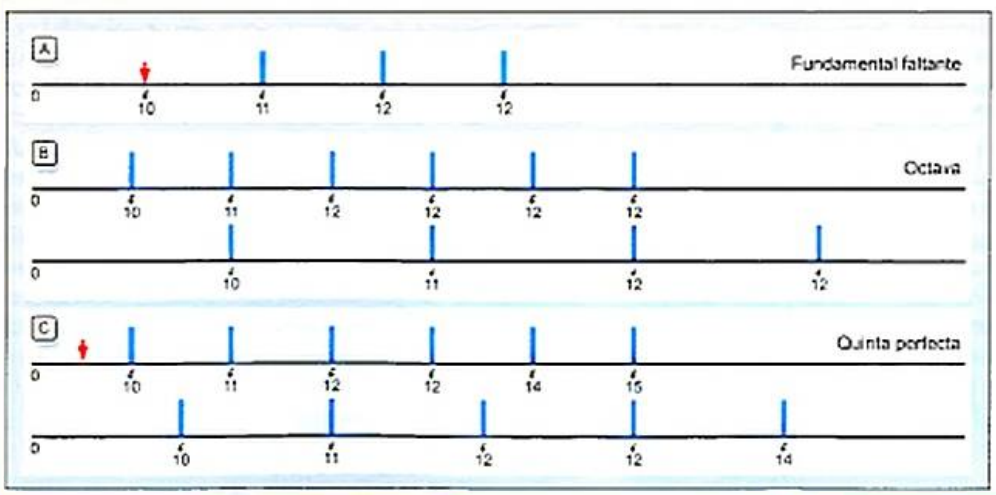


Figura 11-22. El cerebro y la música. Se muestran las transformadas de Fourier de las notas involucradas en tres particularidades de la audición importantes en música.

Recuadro 11-6. El cerebro y la música *(cont.)*

Otra particularidad es la distinción entre sonidos consonantes (agradables) y disonantes (desagradables). Para estudiar este fenómeno, el grupo de Plomp (1965) hizo clasificar intervalos (dos notas tocadas simultáneamente) en los que la nota de mayor frecuencia variaba entre la frecuencia de la otra y el doble. Se realizó este experimento entre personas con educación musical y sin ella, y en ambos casos los resultados fueron similares: los sonidos más consonantes correspondían a los casos en los cuales la frecuencia de la nota más alta (f_2) está en relación sencilla con la de la más baja (f_1): $f_2/f_1 = m/n$, donde m y n son números pequeños. En particular, los niveles más altos de consonancia fueron para $m/n = 1/1, 2/1, 3/2, 4/3..., 5/3..., 5/4$, etc. Todas estas relaciones corresponden a intervalos que se usan al tocar música. De nuevo aquí, la figura 11-22 C muestra la transformada de Fourier de las 2 notas, de modo tal que $f_2/f_1 = 3/2 = 1,5$ (p. ej., f_1 es 100 y f_2 es 150 Hz). Esta figura muestra que la mitad de los componentes de la nota de frecuencia más alta coinciden con armónicos de la otra. Por otro lado, todas las frecuencias son múltiplos de una frecuencia (50 Hz, en el ejemplo) y quizá sea por eso que el intervalo es consonante, las frecuencias presentes corresponden a una nota cuya fundamental está ausente, como en el caso de la fundamental faltante. Quizá la clasificación de los sonidos en consonantes y disonantes se base en la estructura de su desarrollo en serie: si corresponde a una fundamental (presente o faltante) con una amplia gama de armónicos, el sonido será consonante. Otra posibilidad es que cuando se tiene una nota con estas características, el sonido es periódico, con frecuencia igual al de la fundamental, que produciría respuestas preferentemente en su máximo y, por lo tanto, con intervalos correspondientes a la inversa de la frecuencia fundamental: la presencia de un intervalo con una representación claramente mayor que los demás sería un índice de consonancia. Aún no se sabe cuál es el mecanismo mediante el cual el SNC determina la consonancia de un sonido, y hay investigadores que sostienen que lo hacen usando la transformada de Fourier codificada en la cóclea y otros, que lo hace detectando particularidades de la función temporal.

Queda otra pregunta pendiente y es: ¿por qué muchos instrumentos tienen 12 notas? Los instrumentos deben poseer combinaciones de notas que sean consonantes y las notas que suenan más consonantes son las que integran un intervalo quinto perfecto en que la relación de frecuencias es 1,5. Si se comienza con un intervalo cuya raíz es do ($f_1 = f_0$), la otra sería sol ($f_1 = f_0 \times 1,5$). Pero si ahora se quiere tocar un quinto perfecto cuya raíz sea el sol recién definido, se necesita una nota que tenga una frecuencia de $f_0 \times 1,5 \times 1,5 = f_0 \times 1,5^2$. Iterando este razonamiento, se ve que deben tenerse notas con frecuencias $f_0 \times 1,5^3$, $f_0 \times 1,5^4$, $f_0 \times 1,5^5$, ... En general, se tendrán notas con frecuencias $f_0 \times 1,5^n$, siendo n cualquier número entero. Y esto debería efectuarse con todas las notas. Por suerte $1,5^{12}$ (= 128,74...) es prácticamente igual a 2^7 (= 128). Recordando que dos vibraciones tales que una tiene frecuencia doble de la otra corresponden a la misma nota, se ve que después de elegir 13 notas correspondientes a 12 intervalos quintos perfectos, la última nota elegida es prácticamente la misma nota que la raíz original. Esto indica que para generar el número máximo de intervalos consonantes se necesitan 12 notas. Durante mucho tiempo los músicos, después de aceptar trabajar con 12 notas, debieron luchar con la pequeña discrepancia entre $1,5^{12}$ y 2^7, fundamentalmente para la construcción y uso de los instrumentos de teclado. En la época de Bach, se desarrolló un sistema que hacía posible trabajar con gran cantidad de intervalos consonantes en los que todas las notas tenían un valor semejante. El mismo Bach compuso *El clave bien temperado* para usar esta definición de las notas. Las notas que se generan con la sucesión de intervalos quintos perfectos están basadas en las mismas ideas que usaron los pitagóricos. Para *El clave bien temperado* se aproximaron estos valores con los valores $f_0 \times 2^{n/12}$, que para cuando $n = 12$ da: $f_0 \times 2$, que corresponde exactamente a la nota original, una octava más alta. Por otro lado, las notas resultantes incluyen las correspondientes a relaciones cercanas a $f_2/f_1 = m/n = 1/1, 2/1, 3/2, 4/3, 5/3, 5/4, 7/4,...$ que presentan los niveles más altos de consonancia.

Como conclusión, aspectos importantes de la estructura básica de la música se basan en cómo el cerebro percibe la combinación de notas, pudiendo adjudicarles un valor en la escala de disonancia-consonancia. Lo que aún no se sabe es cómo procesa el cerebro los sonidos para realizar esta valoración.

de una única estructura cerebral, sino de un sistema formado por varias regiones que controlan parámetros específicos del movimiento y que dependen de la escala temporal de la secuencia rítmica. El control de alto nivel de la ejecución de la secuencia parece implicar a los ganglios basales, la corteza premotora y el área motora suplementaria, mientras que la corrección de movimientos individuales estaría controlada por el cerebelo (v. cap. 14).

En relación con la secuenciación y la organización espacial del movimiento, se ha de tener presente que se trata de dos aspectos críticos del estudio de cómo el cerebro regula la ejecución de la interpretación musical. Cuando Paco de Lucía interpreta una pieza requiere una secuenciación motora con relación a la ordenación de los movimientos individuales y una organización espacial muy precisa de los movimientos. La secuenciación motora parece depender de la corteza frontal, de los ganglios basales, del área motora suplementaria, del cerebelo y de la corteza premotora dorsal. Recientes estudios de neuroimagen han sugerido que esta última región de la corteza también podría desempeñar un papel crítico en la organización espacial del movimiento, ya que participa activamente en el aprendizaje de trayectorias especiales.

Otro aspecto importante es la percepción que el músico tiene del sonido mientras está tocando. Como se ha señalado anteriormente, el sonido producido por un instrumento se procesa en la corteza auditiva y se utiliza para ajustar las órdenes motoras que se envían a los músculos encargados de hacer sonar el instrumento musical. Además del tono o la melodía de una canción, la música también depende del ritmo. Diferentes estudios han mostrado que el tono y el ritmo se pueden percibir de forma separada. No obstante, ambos interactúan para crear la percepción musical. Pacientes con daño cerebral pueden ser incapaces de procesar la melodía sin mostrar problemas con la percepción del ritmo, y lo mismo puede ocurrir en sentido contrario. Tal como hemos visto a lo largo del capítulo, la corteza auditiva primaria proyecta a otras es-

tructuras, formando tres corrientes de procesamiento de la información auditiva: *a)* una corriente que proyecta ventralmente a la neocorteza temporal, *b)* una corriente que proyecta anteriormente a lo largo de la circunvolución temporal superior y *c)* una corriente que sigue un curso más dorsal y posterior para alcanzar diferentes regiones parietales. En el procesamiento de la música, se ha sugerido que las corrientes auditivas más dorsales podrían ser relevantes para el procesamiento espacial y para analizar los sucesos que varían en el tiempo. De esta forma, constituirían un enlace con los sistemas motores, en tanto que los movimientos ocurren en el tiempo y en el espacio. En cambio, las vías ventrales podrían estar especializadas en las propiedades invariantes del estímulo auditivo. Estudios recientes con técnicas de neuroimagen han mostrado que el tono de la música podría ser procesado por diferentes corrientes, mientras que el ritmo implicaría a diferentes estructuras como los ganglios basales, el cerebelo, la corteza premotora dorsal y el área motora suplementaria.

i La música es una fuente de ricas interacciones entre los sistemas auditivo y motor.

¿Podría el sistema auditivo influir de una forma predictiva sobre los componentes motores?

Imaginemos que hace unos años, tuvimos la magnífica oportunidad de asistir al Festival Internacional de Jazz de Montreal, donde pudimos ver tocar el piano al gigante del Jazz, Oscar Peterson. Cuando estábamos en plena actuación de Peterson, automáticamente nuestro pie izquierdo comenzó a moverse al son de la música, marcando con suaves golpes sobre el asfalto el ritmo trepidante que imprimía el pianista. ¿Quién no ha marcado con su pie el ritmo de una canción capaz de despertar una amalgama de emociones musicales? Esta capacidad de marcar a lo largo de un pulso repetitivo identificable se encuentra presente para muchos estilos de música. Se trata de un período de pulsos que suele coincidir con las sacudidas fuertes de la métrica del ritmo. Cuando en Montreal marcábamos el ritmo de la música de Peterson, anticipábamos los acentos del ritmo casi sin darnos cuenta.

Si al escuchar una pieza musical llena de ritmo nuestro sistema motor se pone en marcha, es lógico pensar que la música podría ayudar a personas que presentan alteraciones del movimiento, por ejemplo, personas con la enfermedad de Parkinson. Las personas que padecen esta enfermedad presentan alteraciones motoras que incluyen una rigidez de las extremidades y del cuello, un enlentecimiento de los movimientos, la presencia de temblor cuando se encuentran en reposo, y mínimas expresiones faciales. Se ha podido comprobar que estímulos auditivos rítmicos mejoran la capacidad de caminar en pacientes con esta enfermedad.[1] La música suele estructurarse rítmicamente en una jerarquía basada en la métrica. Esta estructura crea expectaciones musicales que permiten, tanto al músico como a la persona que se deleita con su interpretación, llevar a cabo predicciones sobre aspectos futuros de ésta. La capacidad que el ser humano tiene de marcar el ritmo parece exclusiva de la música y constituye una conducta natural que puede darse en cualquier persona, sin necesidad de haber estudiado música en un conservatorio. Cuando nos encontrábamos delante del ya fallecido Oscar Peterson en el Festival Internacional de Jazz de Montreal, para poder marcar el ritmo de su música debíamos extraer la información temporal relevante de un estímulo auditivo muy complejo: la música. Con esta información, debíamos ser capaces de hacer las predicciones oportunas que posibilitaran la planificación y la ejecución de una secuencia de movimientos muy precisos en el tiempo: nuestros golpes de pie sobre el asfalto. Diferentes evidencias experimentales indican que las secuencias musicales son planificadas y ejecutadas en términos de una estructura métrica. La precisión temporal es esencial en la ejecución musical, en tanto que es capaz de llevar la estructura métrica para crear expectaciones musicales correctas.

¿Qué sucedería si se modificara la retroalimentación auditiva que recibe el sistema motor de un músico cuando interpreta una determinada pieza?

Cuando la violinista Shaundra interpreta el concierto número 3 de *Las cuatro estaciones* de Antonio Vivaldi, el tono es variable y debe ser controlado de forma continua. Shaundra debe escuchar cada nota producida por su violín e implementar los ajustes motores de forma ajustada en el tiempo. Si se pusieran unos cascos aislantes en las orejas de Shaundra para bloquear la retroalimentación auditiva, esta violinista podría ejecutar correctamente el concierto; no obstante, los aspectos expresivos de su interpretación se verían notablemente afectados. Se ha podido comprobar que cuando se manipula experimentalmente la retroalimentación auditiva, introduciendo retrasos o distorsiones, la ejecución motora se ve significativamente alterada. Estos estudios sugieren que dichas alteraciones ocurren dado que las acciones y percepciones dependen de una única representación mental. Autores como Zatorre et al., de la universidad McGill de Montreal, sugieren que los circuitos que enlazan los sistemas auditivo y motor podrían constituir el sustrato neural de esta representación cognitiva. Por otro lado, se ha estudiado la actividad cerebral que muestran pianistas profesionales cuando escuchan piezas musicales que les resultan familiares y cuando ellos las interpretan al piano. Estos trabajos analizaban la actividad que mostraba el cerebro de los pianistas cuando escuchaban las piezas y no llevaban a cabo ningún tipo de movimiento con las manos y cuando las interpretaban y no recibían retroalimentación auditiva. Los resultados han mostrado que las regiones cerebra-

[1] El neurólogo Oliver Sachs, profesor en la *Columbia University*, cuenta varias historias que indican el carácter general de esta la capacidad de la música de mejorar el desempeño motor: 1) El paciente del cuento *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero* presenta el caso de un profesor de música que perdió la capacidad de reconocer objetos (incluyendo personas). Tarareando melodías y bailando a su compás era capaz de reconocer las prendas que debía vestir, previamente ordenadas por su esposa. A través del ritmo de la marcha, también podía reconocer a numerosas personas. 2) Otro paciente, afectado por el síndrome de Latouret (enfermedad que fuerza a los pacientes a realizar movimientos estereotípicos, *tics*) era capaz de tocar jazz adecuadamente, en una orquesta. 3) En el libro *Musicophilia* relata otros casos, que resaltan ejemplos semejantes.

les que se activan en ambas condiciones se solapaban (las regiones que se activaron de forma conjunta fueron la corteza premotora, el área motora suplementaria y el plano temporal). Otros trabajos han observado que cuando pianistas profesionales escuchan melodías que conocen, se activa su corteza motora, mientras que cuando observan a alguien tocar el piano lo hace su corteza auditiva.

¿Modifica el entrenamiento musical la estructura del cerebro?

Antes de contestar esta pregunta de forma directa se analizarán algunos trabajos pioneros en el campo. En la década de 1990, Jenkins et al. analizaron la corteza de monos adultos. Estos autores utilizaron la tarea de un rotor de persecución para entrenar a los primates en una habilidad sensoriomotora específica. Esta tarea consistía en apuntar un disco giratorio con la punta de un dedo. La ejecución correcta de la tarea se encontraba reforzada con la administración de un premio para el animal: un plátano. Para ganarse el plátano, los monos debían tocar el disco sólo ejerciendo la presión adecuada con la punta del dedo. Una presión mayor o menor de la demandada por los investigadores acarreaba la pérdida del refuerzo. De esta forma, lo que Jenkins y colaboradores estaban enseñando a los monos era una habilidad sensoriomotora muy fina. Llevaron a cabo cientos de ensayos con los animales. Una vez acabado todo el periodo de entrenamiento, volvieron a analizar su corteza. La sorpresa fue que el área que se correspondía con la punta del dedo en la corteza había aumentado a medida que los sujetos experimentales comenzaban a presentar la habilidad de presionar el disco sólo con una determinada presión. De igual forma, estos autores mostraron que el refuerzo desempeñaba un papel crítico en la facilitación del aprendizaje de la tarea. Si el mono estaba motivado para llevar a cabo correctamente la tarea, debido a que recibiría el plátano, su sistema nervioso se comportaba de una manera más plástica facilitando la reorganización de las conexiones neuronales y aumentando la efectividad de la comunicación entre las neuronas que procesaban la información del dedo.

Con este trabajo se pusieron de manifiesto dos propiedades subyacentes a los mecanismos de plasticidad neural: por un lado, la eficiencia de las conexiones y, por otro, la selectividad neuronal. Los investigadores se dieron cuenta de que a medida que los monos se entrenaban en esta tarea, la representación de la punta del dedo en la corteza se iba haciendo cada vez mayor. No obstante, después de un tiempo aumentaba en gran medida la efectividad de las neuronas, lo cual implicaba que se necesitaba un menor número de ellas para llevar a cabo el mismo trabajo. A medida que se practicaba la habilidad, las neuronas se volvían más selectivas, aumentando la precisión de la función. Al principio del experimento, cuando un mono tocaba el disco con el dedo, una neurona recogía información de una región concreta de la punta del dedo (es lo que se denomina campo receptor de una neurona, es decir qué zona del cuerpo abarca para recibir la información). A medida que practicaba la tarea, la información de esa región era recogida por más de una neurona, aumentando la precisión del sentido del tacto. Los campos receptores de las neuronas se hacían más pequeños, a pesar de que el tamaño de la representación de la punta del dedo en la corteza aumentaba.

Esta plasticidad puede aplicarse directamente a la música. Si una persona comienza a aprender a tocar un instrumento, a medida que practica su ejecución se producirá una serie de cambios en su sistema nervioso. Conductualmente, también se dan una serie de modificaciones que se pueden ir observando en función de la práctica del instrumento. Imagínese a un niño que empieza a estudiar música en el conservatorio y escoge el piano como el instrumento en el que le gustaría especializarse. En un principio, al tocar las notas musicales, el niño utiliza sus dedos pero también las muñecas, brazos, antebrazos y hombros. Incluso la ejecución puede ir acompañada de ciertas expresiones faciales. Conforme va adquiriendo práctica, el novel músico comienza a desprenderse de los movimientos y gestos superfluos, centrándose únicamente en los músculos que necesariamente han de acompañar su ejecución. Finalmente, logra utilizar únicamente los dedos específicos para interpretar cada una de las notas.

Algo parecido sucede con la destreza deportiva. Cuando alguien se inicia, por ejemplo, en la práctica del esquí, en un principio intenta mantenerse sobre las tablas usando los pies, espinillas, rodillas y muslos. Incluso, se intentan complejos giros del torso para intentar cambiar la dirección de los esquís o para mantenerse erguidos sobre el plano. Al final de cada una de las primeras jornadas de práctica del esquí, es bastante frecuente toparse con un desagradable dolor en las rodillas. Se fuerzan las articulaciones debido a que se utilizan partes del cuerpo que no aportan el componente sensoriomotor crítico para una buena ejecución. A medida que la persona va entrenando, la mejora de sus movimientos se hace patente, para terminar casi exclusivamente dependiendo de la posición de los pies para poder realizar un buen descenso.

Además de la eficiencia, la selectividad y la precisión que produce el entrenamiento sobre los circuitos neurales, es lógico pensar que la velocidad de procesamiento de la información es otro de los parámetros sometidos a los mecanismos de plasticidad cerebral. Experimentos llevados a cabo en el laboratorio de Merzenich pusieron de manifiesto que las neuronas que se tornaban más eficientes debido al entrenamiento presentaban un tiempo óptimo de procesamiento de la información. Para llegar a esta conclusión, estos autores utilizaron una tarea de discriminación auditiva en primates no humanos. Se trataba de enseñar a los monos a identificar sonidos en tiempos progresivamente inferiores. Analizando las neuronas individuales de las cortezas de los monos, observaron que a medida que las neuronas se entrenaban se activaban de forma más rápida ante los sonidos, llevaban a cabo el procesamiento de la información en un intervalo más corto y requerían menos tiempo para poder volver a activarse en presencia de nuevos sonidos. Además, las células más rápidas, normalmente eran más susceptibles a responder de forma sincronizada y a formar conjuntos neuronales para poner en marcha señales conjuntas de una forma congruente y sin margen de error. De forma añadida, estos autores mostraron que los cambios plásticos, fruto del entrenamiento, que podían persistir en el tiempo, eran aquellos acaecidos cuando el animal prestaba atención. Si un mono era ejercitado en una tarea de entrenamiento en la que no debía pres-

tar atención, los cambios tenían lugar pero no perduraban a largo plazo.

Diferentes técnicas de neuroimagen han mostrado la existencia de cambios estructurales en el cerebro humano que coinciden con diferentes capacidades cognitivas especializadas, entre ellas la música (y probablemente son subyacentes a dichas capacidades). El entrenamiento musical parece asociarse con características diferenciales tanto en las regiones auditivas como en las motoras del cerebro. En relación con los sistemas auditivos, se ha podido comprobar que los músicos profesionales presentan un mayor volumen en la corteza auditiva, en comparación con personas que no tocan instrumentos ni han estudiado música. Además, este hallazgo correlaciona con la capacidad que muestran los individuos en la percepción del tono. En cuanto a los sistemas motores, se ha puesto de manifiesto que los músicos presentan más concentración de sustancia gris en la corteza motora. Estos datos son congruentes con los experimentos de Elbert et al. que mostraban que los músicos expertos en tocar instrumentos de cuerda presentan unas representaciones corticales más amplias de los dígitos de la mano izquierda. Este efecto correlacionaba con la edad en la que el músico comenzó su entrenamiento musical: aquellos que llevaban más años practicando presentaban mayores representaciones de los dedos en la corteza. De igual forma, a mediados de la década de 1990, Schlaug et al. mostraron que los músicos profesionales presentaban una mayor densidad de las conexiones que comunican los dos hemisferios cerebrales. Estos autores demostraron (1995) la existencia de un mayor cuerpo calloso anterior en el caso de los músicos profesionales. Además, estos hallazgos mostraron la existencia de un periodo sensible para la ejecución motora. Otros estudios posteriores han mostrado diferencias a nivel del cerebelo y de la cápsula interna.

Las diferencias estructurales encontradas en los músicos (en comparación con las personas que no tocan instrumentos) podrían estar relacionadas a cuándo el entrenamiento musical comienza en los músicos y/o a la cantidad de entrenamiento que reciben. No obstante, lo que debe preguntarse es si dichas diferencias estructurales se deben exclusivamente al entrenamiento musical o si podrían deberse a diferencias preexistentes en las capacidades motoras o auditivas que predispusieran a los individuos a interesarse por la música y a recibir el entrenamiento.

Desde el punto de vista funcional, diferentes trabajos han puesto de manifiesto que los músicos profesionales muestran unos niveles de actividad más bajos en las regiones motoras, en comparación con individuos de control, durante la ejecución de tareas simples motoras. Estos datos sugieren que los músicos presentan un patrón más eficiente de utilización de su cerebro para llevar a cabo este tipo de tareas.

Siguiendo la línea del pensamiento de Pau Casals, va quedando claro, por lo expuesto hasta el momento, que para progresar se ha de practicar. Llegados a este punto, es necesario plantearse una serie de cuestiones que podrían resultar muy interesantes: ¿toda la práctica ha de ser real para producir los cambios plásticos en el cerebro?, ¿es posible practicar mentalmente? Para contestar a estas cuestiones, el equipo de investigación del valenciano Álvaro Pascual-Leone, profesor de neurología de la Escuela Médica de Harvard, diseñó un curioso experimento. Estos autores ejercitaron a un grupo de personas para que llevaran a cabo una tarea de práctica con el piano. Ninguno de los sujetos del experimento tenía conocimientos de interpretación musical con este instrumento. De esta forma, los instruyeron en la interpretación de una secuencia concreta de notas musicales, indicándoles qué movimientos debían realizar con sus dedos e instándolos a prestar atención a las notas que interpretaban. Los sujetos experimentales fueron asignados aleatoriamente a una de dos posibles condiciones: un grupo de sujetos interpretó en un piano la secuencia de notas durante 5 días, practicando 2 horas diarias, mientras que el otro grupo estuvo el mismo tiempo sentado delante del piano pero, en lugar de interpretar la secuencia, se imaginaba que tocaba el instrumento. Cada día mientras duró la práctica (real para unos e imaginada para otros), se analizó la corteza de ambos grupos antes, durante la sesión y al finalizar ésta. Al finalizar el entrenamiento, los sujetos de ambos grupos debían interpretar la secuencia, mientras un programa informático analizaba la calidad de su ejecución musical. El equipo de Pascual-Leone mostró que hubo una mejora en la precisión de las interpretaciones de ambos grupos y que en ambos casos se dio una reorganización de la corteza cerebral. No obstante, el grado de mejora se mostró superior en el grupo de práctica real. Lo realmente sorprendente fue que los sujetos que habían llevado a cabo la práctica imaginada, podían ponerse al mismo nivel que los que se habían entrenado tocando físicamente el piano. Para ello, tan sólo necesitaban una única sesión de 2 horas interpretando físicamente en el piano la secuencia de notas. Este hallazgo pone de manifiesto que la práctica imaginada de una habilidad determinada, como es la interpretación de una secuencia de notas musicales en el piano, puede resultar tan efectiva como la práctica real, para adquirirla y para mejorar en la precisión de su propia ejecución.

> El cerebro de los músicos difiere estructuralmente del cerebro de las personas que no tocan instrumento alguno.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bangert M, Peschel T, Schlaug Get al. Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: evidence from fMRI conjunction. Neuroimage 2006;30:917-26.

Baumann S, Koeneke S, Meyer M et al. A network for sensory-motor integration: what happens in the auditory cortex during piano playing without acoustic feedback? Ann NY Acad Sci 2005;1060:186-8.

Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S et al. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. Nat Neurosci 2005;8:1148-50.

Bermúdez P, Zatorre RJ. Differences in gray matter between musicians and nonmusicians. Ann NY Acad Sci 2005;1060:395-9.

Bermúdez P, Lerch JP, Evans AC, Zatorre RJ. Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by cortical thickness and voxel-based morphometry. Cereb Cortex 2009;19:1583-96.

Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:11818-23.

Chen JL, Penhune VB, Zatorre RJ. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. Cereb Cortex 2008;18:2844-54.

Chen JL, Penhune VB, Zatorre RJ. Moving on time: brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. J Cogn Neurosci 2008;20:226-39.

Chen JL, Penhune VB, Zatorre RJ. Tapping in synchrony to auditory rhythms: effect of temporal structure on behavior and neural activity. Ann N Y Acad Sci 2005;1060:400-3.

Chen JL, Zatorre RJ, Penhune VB. Interactions between auditory and dorsal premotor cortex during synchronization to musical rhythms. Neuroimage 2006;32:1771-81.

Dallos P. Neurobiology of cochlear inner and outer hair cells, intracellular recordings. Hear Res 1986;22:85-198.

Davis H. A Model for transducer action in the cochlea. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1965;30:181-90.

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 1995;270:305-7.

Giraux P, Sirigu A, Schneider F, Dubernard JM. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. Nat Neurosci 2001;4:691-2.

Haslinger B, Erhard P, Altenmuller E et al. Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. J Cogn Neurosci 2005;17:282-93.

Haueisen J, Knösche TR. Involuntary motor activity in pianists evoked by music perception. J Cogn Neurosci 2001;13:786-92.

Hyde KL, Lerch JP, Zatorre RJ et al. Cortical thickness in congenital amusia: when less is better than more. J Neurosci 2007;27:13028-32.

Jeffress LA. A place theory of sound localization. J Comp Physiol Psychol 1948;41:35-9.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol 1990;63:82-104.

Johnsrude IS, Penhune VB, Zatorre RJ. Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction. Brain 2000;123:155-63.

Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoust Soc Am 1978;64:1386-91.

Kilgard MP, Merzenich MM. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. Science 1998;279:1714-8.

Kilgard MP, Merzenich MM. Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. Nat Neurosci 1998;1:727-31.

Knudsen EI, Konishi M. A neural map of auditory space in the owl. Science 1978;200:795-7.

Konishi M. Coding of auditory space. Annu Rev Neurosci 2003;26:31-55.

Nummela S, Thewissen TGM, Bajpai S et al. Eocene evolution of whale hearing. Nature 2004;430:776-8.

Palmer AR, Russell IJ. Phaselocking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair-cells. Hear Res 1986;24:1-15.

Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadat N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. Ann Neurol 1995;38:910-5.

Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. J Neurophysiol 1995;74:1037-45.

Peña JL, Konishi M. Auditory spatial receptive fields created by multiplication. Science 2001;292:249-52.

Plomp R, Levelt W. Tonal consonance and critical bandwidth. J Acoust Soc Am 1965;38:548-60.

Rose JE, Brugge JF, Anderson DJ, Hind JE. Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibres of the squirrel monkey. J Neurophysiol 1967;30:769-93.

Schlaug G, Jäncke L, Huang Y et al. Increased corpus callosum size in musicians. Neuropsychologia 1995;33:1047-55.

Schneider P, Scherg M, Dosch HG et al. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. Nat Neurosci 2002;5:688-94.

Schönwiesner M, Zatorre RJ. Depth electrode recordings show double dissociation between pitch processing in lateral Heschl's gyrus and sound onset processing in medial Heschl's gyrus. Exp Brain Res 2008;187:97-105.

Thewissen JGM, Hussain ST. Origin of underwater hearing in whales. Nature 1993;361:444-5.

Wall JT, Kaas JH, Sur M et al. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. J Neurosci 1986;6:218-33.

Watanabe D, Savion-Lemieux T, Penhune VB. The effect of early musical training on adult motor performance: evidence for a sensitive period in motor learning. Exp Brain Res 2007;176:332-40.

Yack JE, Fullard JH. What is an insect ear? Ann Entomol Soc Am 1993;86:677-82.

Zarate JM, Zatorre RJ. Experience-dependent neural substrates involved in vocal pitch regulation during singing. Neuroimage 2008;40:1871-87.

Zatorre RJ, Chen JL, Penhune VB. When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. Nat Rev Neurosci 2007;8:547-58.

Libros

Bregman AS. Auditory scene analysis: the perceptual organization of sound. Cambridge: MIT Press, 2001.

Clack J, Allin E. The evolution of single and multiple ossicle ears in fishes and tetrapods. En: Webster DB, Fay RR, Popper AN, eds. Evolutionary biology of hearing. New York: Springer, 1992; p. 128-63.

Dallos P, Oertel D, eds. The senses: a comprehensive reference. Audition. New York: Elsevier, 2008.

Fay RR. Evolution of the middle ear and inner ear in vertebrates, 2008. En: Dallos P, Oertel, D, eds. The senses: a comprehensive reference. New York: Elsevier, 2008.

Fritzsch B, Ryan M, Wilczynski W, Hetherington T, Walkowiak W, eds. Insect ears. New York: John Wiley, 2008; p. 69-91.

Geissmann T. Gibbon songs and human music from an evolutionary perspective. En: Wallin N, Merker B, Brown S, eds. The origins of music. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology, 2000; p. 103-24.

Jack JE, Dawson J. Insect ears. En: Dallos P, Oertel, D, eds. The senses: a comprehensive reference. New York: Elsevier, 2008.

Jaslow AP, Hetherington TE, Lombard RE. Structure and function of the amphibian middle ear. En: Bernd Fritzsch, ed. The evolution of the amphibian auditory system. New York: Wiley, 1988.

Ketten DR. The marine mammal ear: specializations for aquatic audition and echolocation. En: Webster DB, Fay RR, Popper AN, eds. Evolutionary biology of hearing. New York: Springer-Verlag, 1992.

Levitin DJ. This is your brain in music. New York: Penguin Group, 2006.

Manley G, Clack, J. An outline of the evolution of the vertebrate auditory system. En: Manley G, Popper AN, Fay RR, eds. Evolution of the auditory system. New York: Springer Verlag, 2004.

Sacks O. The man who mistook his wife for a hat, and other clinical tales. London: Summit Books, 1985.

Sacks O. An anthropologist on Mars. Taylor & Francis, 1996. Traducción al español: Un antropólogo en Marte: siete relatos paradójicos. Barcelona: Anagrama, 2001.

Sacks O. Musicophilia: tales of music and the brain. New York: Knopf, 2007. Traducción al español: Musicofilia: relatos de la música y el cerebro. Barcelona: Anagrama, 2009.

Siegel JH. Otoacoustic emissions. En: Dallos P, Oertel, D, eds. The senses: a comprehensive reference. New York: Elsevier, 2004.

von Helmholtz H. On the sensations of tone as a physiological basis for the theory of music. 1877. Versión de 2005: books.google.com: selección de Kessinger Publishings Legacy Reprint Series.

Percepción somatosensorial

12

N. Robles Muñoz, D. Travieso García y M. P. Aivar Rodríguez

Resumen conceptual

- ✓ Aunque se tiende a identificar el sistema somatosensorial con el tacto, de hecho esta modalidad sensorial engloba más de una submodalidad. Aparte de la percepción del dolor y la temperatura, también incluye el sentido de la propiocepción, que recoge información de músculos, articulaciones y vísceras, lo que permite mantener una representación del estado del organismo.
- ✓ La gran cantidad de información que recoge el sistema somatosensorial es vital para la supervivencia del individuo, ya que le ayuda a evitar estímulos nocivos, le avisa de daños producidos en el organismo, lo ayuda a la exploración del entorno y da información constante de la posición del cuerpo. Pero esta información no debe considerarse aisladamente sino en conjunto con el resto de las modalidades sensoriales; por ejemplo, la información propioceptiva es vital para la preparación del movimiento, y también ofrece un *feedback* de cómo se está llevando a cabo, y la información táctil complementa los procesos de exploración visual y/o auditiva del medio.
- ✓ Las alteraciones de este sistema sensorial afectarán no sólo a la capacidad de reconocer objetos o identificar sensaciones como el dolor, sino también a otros procesos relacionados con el reconocimiento del espacio y del propio cuerpo.

Objetivos de aprendizaje

- Definir qué es el sistema somatosensorial y las diferentes submodalidades que lo conforman.
- Comprender la importancia funcional de las submodalidades somatosensoriales y las relaciones que establecen con otras modalidades sensoriales y/o con el sistema motor.
- Entender la naturaleza del procesamiento de la información somatosensorial.
- Conocer la organización cortical de las áreas somatotópicas para cada submodalidad.
- Conocer algunos de los principales trastornos que afectan al sistema somatosensorial, sobre todo a nivel central.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL

A diferencia de lo que ocurre con otros sentidos, el sistema somatosensorial es una función biológica que se caracteriza por pertenecer al cuerpo entero, en lugar de a un órgano sensorial específico; también, por funcionar por contacto, frente a otros sentidos que utilizan una energía medial como la luz o las ondas de presión del aire.

> La función principal del sistema somatosensorial es la de informar acerca de las diferentes cualidades de los contactos que se dan entre el cuerpo y el entorno o entre las diferentes partes del cuerpo. Un aspecto muy relevante del sistema somatosensorial es el papel que desempeña la actividad intencional del individuo: el tacto no puede entenderse sin el acto de tocar.

El hecho de que el tacto no pueda entenderse sin el acto de tocar dificulta enormemente el estudio de este sistema sensorial, pero muestra la complejidad biológica de los sistemas perceptivos y la estrecha relación que éstos mantienen con los sistemas motores (v. apartado Ciclo perceptivomotor del cap. 14).

El sistema somatosensorial engloba cuatro sentidos corporales:

- El tacto.
- La propiocepción.
- La percepción de la temperatura.
- El dolor.

Estos sentidos corporales, o subsistemas, trabajan de manera coordinada. Puesto que algunos receptores somatosensoriales participan en varios de estos subsistemas, esta distinción está basada en los distintos tipos de contenidos perceptivos y no en una diferenciación anatómico-funcional estricta.

> Exterocepción e interocepción: cuando se perciben elementos externos al cuerpo se habla de exterocepción, mientras que al hacer referencia a la percepción del propio cuerpo se habla de propiocepción. Sin embargo, es posible utilizar la propiocepción para acceder a una propiedad *externa* del objeto: el esfuerzo muscular que se hace al levantar un objeto aporta información sobre su peso/masa.

PIEL, ESTÍMULOS Y RECEPTORES SOMATOSENSORIALES

Mientras que otros sistemas sensoriales, como la visión, se caracterizan por poseer un único órgano receptor situado en una localización particular, el sistema somatosensorial está formado por un amplio conjunto de receptores de diferente tipo, distribuidos tanto por la superficie de la piel como por otras zonas del cuerpo, como los órganos internos, los músculos, las articulaciones y los tendones.

Piel

La piel es el mayor órgano del cuerpo humano, siendo su función principal la de delimitar el organismo, actuando como barrera protectora que lo separa del medio que lo rodea y contribuyendo a mantener íntegras las estructuras. Ocupa aproximadamente 2 m^2, su espesor varía entre los 0,5 mm en los párpados y los 4 mm en el talón, y su peso estimado en un individuo adulto es de aproximadamente 5 kg.

La piel se compone de tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis, siendo la primera la más externa y la última la más interna; aunque desde el punto de vista funcional, se reducen a dos, epidermis y dermis. La piel también posee algunas estructuras denominadas anexos cutáneos que dependen de ella, como los pelos, las uñas, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas (Fig. 12-1).

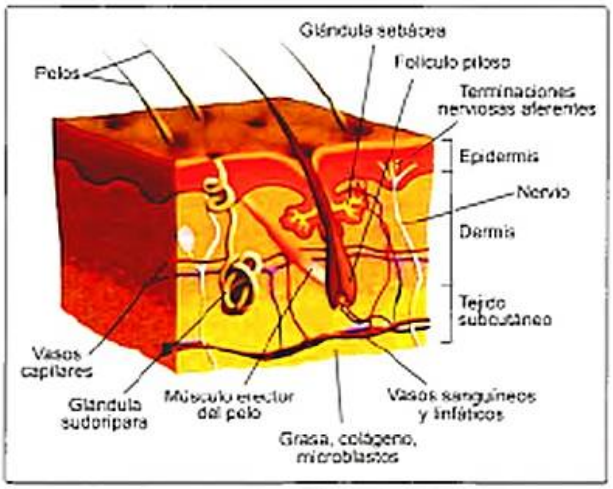


Figura 12-1. Representación gráfica de la piel y algunos de sus componentes. Pueden observarse algunos de los receptores, como los corpúsculos de Meissner, Ruffini y Pacini, los discos de Merkel y las terminaciones nerviosas libres.

Algunas características de la piel son importantes para entender su función como órgano táctil. Por ejemplo, la piel, desde el punto de vista técnico, es viscoelástica, es decir, ofrece cierto grado de resistencia a la par que sufre cierto grado de deformación al entrar en contacto con los objetos.

Gracias a que la piel es viscoelástica, trasmite al interior parte de la energía que recibe del medio, mientras que otra parte es absorbida y retenida, o utilizada para que la piel retorne a su estado original. Por lo tanto, los estímulos exteriores son *filtrados* por la piel, puesto que ésta atenúa, modifica o amplía su efecto sobre los receptores neurales. Este efecto *modulador* de la piel varía según la zona del cuerpo.

> Mientras que la aplicación de fuerza sobre la piel de muchas zonas del cuerpo produce el desplazamiento o pliegue de ésta, la piel de los dedos de las manos es capaz de resistir a esta fuerza y responde con una deformación temporal en lugar de hacerlo con un desplazamiento.

Estímulos sensoriales

El sistema somatosensorial actúa principalmente por contacto directo con objetos que alcanzan al cuerpo. De manera más precisa, los receptores de este sistema sensorial informan tanto de las diferentes formas de resistencia de los objetos al movimiento de la persona, como de las distintas formas de deformación de la superficie corporal por el contacto. Además, la piel responde de manera específica a cualquiera de estos estímulos cuando su intensidad es capaz de producir un daño en los tejidos corporales. Esta respuesta es la respuesta de dolor (también denominada nocicepción). Así pues, no es posible asociar de una manera unívoca la percepción consciente de una modalidad específica de sensación somatosensorial con la activación de un tipo particular de sistema fibra-receptor: los estímulos que entran en contacto con la piel suelen activar múltiples receptores somatosensoriales diferentes.

Receptores somatosensoriales

El sistema somatosensorial cuenta con un conjunto de receptores capaces de informar no sólo del estado de la piel, sino también de la posición de las distintas partes del cuerpo y del esfuerzo muscular realizado. Dada la variedad de estímulos que actúan sobre el sistema somatosensorial, éste cuenta con un conjunto muy variado de receptores. Éstos se clasifican en mecanorreceptores, nociceptores o receptores del dolor, termorreceptores y propioceptores. Algunos de estos receptores están formados por las ramas terminales no mielinizadas de la neurona sensorial, por lo que se denominan terminaciones nerviosas libres, por ejemplo, los nociceptores y los termorreceptores. La mayoría de los receptores, sin embargo, muestran algún tipo de encapsulamiento, es decir, el terminal nervioso está rodeado por algún tipo de estructura que modula la respuesta neuronal y determina el tipo de estímulo al que responderá el receptor.

Mecanorreceptores

Los mecanorreceptores son receptores encapsulados sensibles a las deformaciones mecánicas de la piel, como la flexión, la presión o el estiramiento, y a las dimensiones temporales de estas transformaciones. Se caracterizan por tener canales iónicos sensibles a la deformación mecánica, ante la que son capaces de producir potenciales de acción. No sólo están presentes en la piel, sino en todo el cuerpo humano.

Existen varios tipos de mecanorreceptores, que se han diferenciado anatomofisiológicamente por responder de distinta manera a las diferentes propiedades de los estímulos mecánicos. Entre ellos se encuentran los corpúsculos de Meissner y Pacini, las terminaciones de Ruffini, los discos de Merkel y los receptores de los folículos pilosos. Estos receptores se diferencian entre sí en su localización, su campo receptivo, la persistencia de su respuesta y el margen de frecuencias al que responden (Tabla 12-1). Todos ellos tienen un umbral muy bajo de activación, es decir, responden incluso cuando la estimulación es débil. Por lo tanto, se caracterizan por su alta sensibilidad.

Algunos mecanorreceptores, como los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel, se sitúan más cerca de la epidermis, mientras que otros, como los corpúsculos de Pacini y Ruffini, se encuentran en los niveles más profundos de la dermis.

Una diferencia fundamental entre los distintos tipos de mecanorreceptores se encuentra en su velocidad de adaptación: algunos receptores, como los corpúsculos de Meissner y de Pacini, responden cuando aparece un estímulo, pero se adaptan rápidamente y dejan de responder; otros, como los discos de Merkel y las terminaciones de Ruffini, se adaptan lentamente, por lo que responden de manera continuada mientras el estímulo está presente (Fig. 12-2). Esta diferencia

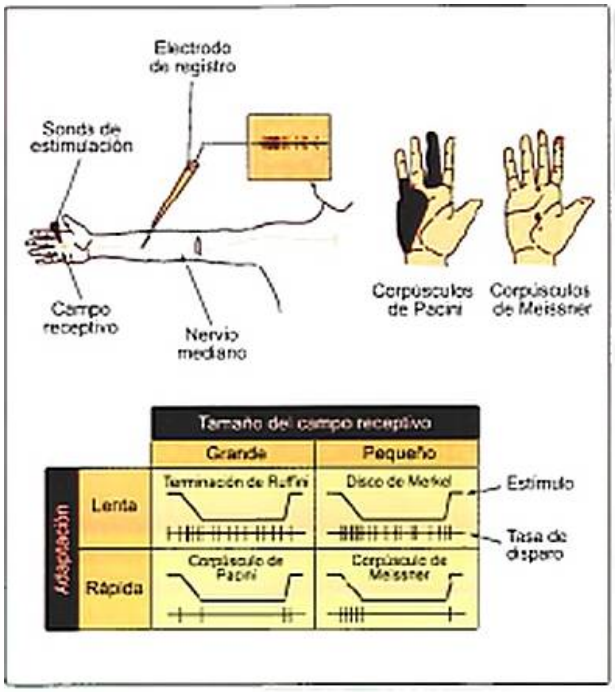


Figura 12-2. Campos receptivos y velocidad de adaptación de los mecanorreceptores. Cuando se introduce un microelectrodo en el nervio mediano del brazo, es posible registrar los potenciales de acción de un axón sensorial único y trazar el mapa de su campo receptivo en la mano con una sonda de estimulación. Los resultados muestran que los campos receptivos pueden ser relativamente pequeños, como en los corpúsculos de Meissner, o grandes, como en los corpúsculos de Pacini. Esta técnica también permite estudiar la velocidad de adaptación de los receptores registrando la tasa de disparo del axón.

Tabla 12-1. Características de los mecanorreceptores

Tipo de mecanorreceptor	Características	Localización	Función
Corpúsculos de Meissner	Receptores alargados formados por una cápsula de tejido conectivo con una o varias neuronas aferentes	Principalmente piel sin pelo	Respuesta a la exploración táctil y a la presión, de carácter dinámico
Corpúsculos de Pacini	Una o varias neuronas aferentes, rodeadas por una cápsula formada por múltiples capas de tejido separadas entre sí por fluido	Tejido subcutáneo, membranas interóseas, tendones y vísceras	Respuesta a la presión profunda y a la vibración, de carácter dinámico
Discos de Merkel	Neurona aferente ramificada, unida a un terminal semicircular formado por un conjunto de vesículas. Estas vesículas pueden liberar péptidos y modular así la actividad del receptor	Toda la piel y alrededor de los folículos pilosos	Respuesta al contacto táctil y a la presión ligera, de carácter estático
Terminaciones de Ruffini	Receptores alargados en forma de cápsulas, normalmente orientados en paralelo a los ejes de estiramiento de la piel	Toda la piel y también en los ligamentos y tendones	Respuesta al estiramiento de la piel y los tejidos

en la tasa de adaptación permite obtener información sobre las características, tanto estáticas como dinámicas, de los estímulos: los receptores de adaptación rápida informan principalmente sobre los cambios en la estimulación, mientras que los de adaptación lenta permiten obtener información sobre las características del objeto estimulante.

> También hay mecanorreceptores en órganos como la vejiga y en los vasos sanguíneos, que responden tanto al estiramiento como a la presión.

Nociceptores

Los nociceptores responden cuando se produce un daño en los tejidos en los que están insertos. Se trata de terminaciones nerviosas libres, situadas justo debajo de la epidermis. Están repartidos por todo el cuerpo, excepto en el cerebro. Su respuesta puede estar producida por estímulos mecánicos de presión excesiva, por estímulos térmicos (calor o frío excesivos), o estímulos químicos, que pueden dañar los tejidos.

Termorreceptores

Los termorreceptores son sensibles a los intercambios de calor entre el cuerpo y el exterior. Son también terminaciones nerviosas libres situadas cerca de la epidermis. Según su intervalo de respuesta, puede diferenciarse entre los detectores de calor (30-45 °C) y los de frío (10-35 °C, y por encima de 45 °C). Estos receptores se encuentran preferentemente en la piel, aunque también hay neuronas sensibles a la temperatura en el hipotálamo y en la médula espinal que contribuyen a regular la temperatura corporal. Los termorreceptores situados en la piel detectan principalmente cambios súbitos y variaciones de temperatura, y se adaptan ante estímulos de larga duración (Recuadro 12-1).

Propiorreceptores

Tal como veremos en el capítulo 14, los propioceptores responden ante los cambios producidos por el movimiento corporal. Se trata de mecanorreceptores situados en los músculos, los tendones y los ligamentos, y su actividad se relaciona con las deformaciones mecánicas de estos tejidos. Si los mecanorreceptores de la piel informan sobre contactos con el medio externo, los propioceptores lo hacen respecto al medio interno. De esta manera, informan sobre la posición relativa de las diferentes partes del cuerpo y de su movimiento.

Existen algunos propioceptores especializados: en la musculatura esquelética se encuentran los husos musculares, que, situados sobre las fibras musculares, detectan su tasa de estiramiento; y en los tendones se encuentran los órganos tendinosos de Golgi, que detectan la fuerza muscular generada a partir de la tensión ejercida sobre el tendón. A su vez, existen receptores en las articulaciones que responden en función del ángulo de torsión de la articulación, y de la dirección y velocidad de los movimientos.

> Existen diferentes tipos de receptores somatosensoriales en función de cada submodalidad. Éstos están situados en la piel, pero también en otras superficies corporales como músculos, articulaciones y vísceras.

Recuadro 12-1. Experimento sobre termorreceptores

Las características de respuesta de los termorreceptores se pueden observar fácilmente con un pequeño experimento. Se llenan tres recipientes con agua a diferentes temperaturas (fría, templada y caliente). Se introduce una mano en agua fría y la otra en agua caliente durante unos minutos. Mientras inicialmente la sensación del cambio de temperatura es muy acusada en ambas manos, con posterioridad se producirá la adaptación sensorial y la sensación disminuirá. En ese momento, se sacan ambas manos y se introducen en el tercer recipiente, el de agua templada. Debido a la adaptación sensorial –a diferentes temperaturas en cada brazo– se experimentará una experiencia curiosa: sentir simultáneamente calor en el brazo que ha estado en contacto con el agua fría y frío en el brazo que ha estado en contacto con el agua caliente. Este ejemplo muestra también que la respuesta de los receptores no es a la temperatura del estímulo o del ambiente *per se*, sino a los cambios en la temperatura de la piel.

VÍAS SOMATOSENSORIALES

Los potenciales de acción generados por la activación de los receptores somatosensoriales se transmiten hasta el sistema nervioso central (SNC) por los axones aferentes, que alcanzan la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios periféricos. Estos axones tienen su soma en los ganglios localizados junto a la zona dorsal de la columna vertebral, y el área que inervan recibe el nombre de dermatoma (Fig. 12-3). En general, cada tipo de receptor somatosensorial está asociado a un tipo de fibra nerviosa, en lo que se denomina sistema fibra-receptor.

Las fibras aferentes del sistema somatosensorial se diferencian entre sí en función de su grosor, lo que determina la velocidad de transmisión neuronal. Según la velocidad de transmisión, estas fibras se han agrupado en cuatro clases denominadas Aα, Aβ, Aδ y C. Los axones A incluyen las fibras más gruesas y con mayor velocidad de conducción; esencialmente transmiten información de los mecanorreceptores, lo que en parte explica la alta sensibilidad cutánea; mientras que las fibras C son más finas y lentas, asociadas a receptores de dolor y temperatura. La velocidad de transmisión puede variar desde más de 100 m/s hasta menos de 1 m/s. Por lo tanto, el tiempo que tarda una sensación en llegar desde los pies o las manos hasta el SNC puede variar desde aproximadamente 10 ms hasta más de 1 segundo (Tabla 12-2).

> Los axones aferentes somatosensoriales transmiten información al cerebro a través de las vías neurales somatosensoriales, que se encuentran en la sustancia blanca de la médula espinal. En términos generales podemos resumir que estos axones están agrupados en dos conjuntos distintos según su función: un conjunto de agrupaciones de axones transmite la actividad de los receptores implicados en el tacto y la propiocepción, y el otro transmite la información recogida de las sensaciones de dolor y temperatura.

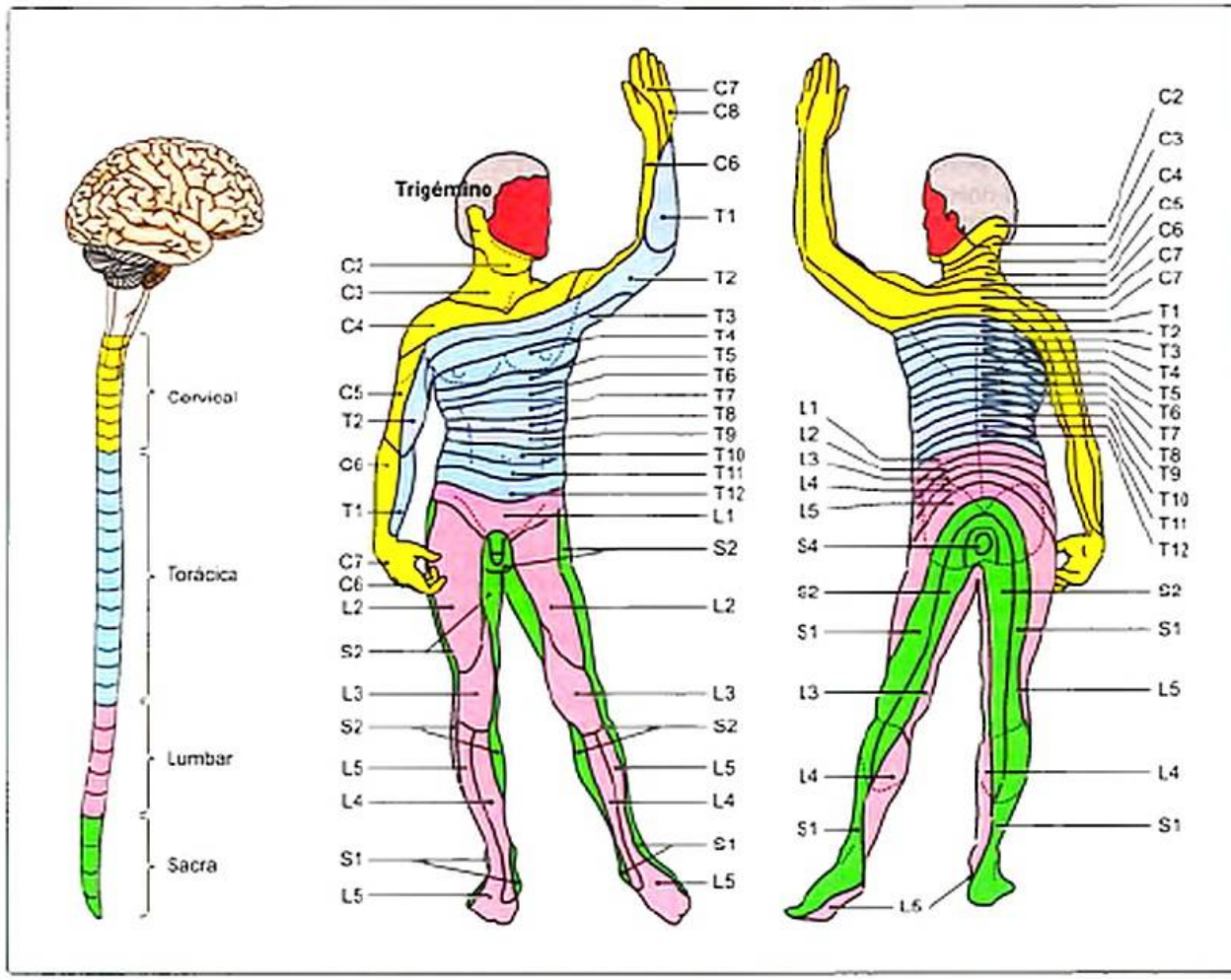


Figura 12-3. Representación gráfica de los dermatomas sensoriales de un hombre adulto. Los números y las letras indican la porción espinal que da su nombre a cada uno de los nervios (C: cervicales; L: lumbares; S: sacros; T: torácicos). La cara es inervada por el quinto par craneal (nervio trigémino).

Tabla 12-2. Características de los receptores aferentes primarios

Axones de la piel	Aα	Aβ	Aδ	C
Tipo de fibra	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Diámetro (μm)	13-20	6-12	1-5	0,2-1,5
Velocidad (m/s)	80-120	35-75	5-30	0,5-2
Receptores somatosensoriales	Propioceptores del músculo esquelético	Mecanorreceptores de la piel	Dolor, temperatura	Temperatura, dolor, prurito

Vía posterior: lemnisco medial

Las fibras que provienen de los receptores del tacto y la propiocepción discurren por la vía posterior (lemnisco medial) o la vía de las columnas dorsales, formada por fibras gruesas y mielinizadas, lo que permite una transmisión rápida de la información. Cuando estos axones alcanzan la médula espinal, la mayoría de ellos continúan de forma ascendente a lo largo de la médula espinal hasta la base del tronco del encéfalo. Durante este recorrido, las fibras nerviosas siguen una organización topográfica: los axones que provienen de los miembros inferiores del cuerpo ocupan la parte medial de la médula (tracto grácil), mientras que los que provienen de los miembros superiores, el tronco y el cuello ocupan la parte lateral (tracto cuneiforme). En el tronco del encéfalo hacen sinapsis en los núcleos grácil (o de Goll) y cuneiforme/cuneado (o de Burdach) de las columnas dorsales de la médula.

En estos núcleos se produce el relevo de la información que se proyecta en una segunda neurona que se decusa al lado contrario y asciende hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo, formando el tracto del lemnisco medial. Estos axones también mantienen la organización topográfica, aunque cambiando su orientación: los axones que transmiten la información de los miembros inferiores ocupan ahora la zona lateral, mientras que los de los miembros superiores ocupan la zona medial. En el tálamo se vuelve a producir relevo de información y parte una tercera neurona que alcanza la corteza somatosensorial primaria (Fig. 12-4). Paralelamente, parte de la información que llega a la médula espinal a través de los nervios espinales se proyecta hacia los segmentos inmediatamente inferiores y superiores, participando en el control de los reflejos medulares.

Vía anterolateral

Las fibras que provienen de los receptores de dolor y temperatura discurren principalmente por la vía anterolateral. Se trata de axones tipo C, delgados y no mielinizados, que también entran en la médula espinal por su parte dorsal, ascendiendo a través de una región más central, la sustancia gelatinosa. Estas fibras, una vez que entran dentro de la médula espinal, se decusan a la parte contraria de la médula y allí hacen sinapsis con la segunda neurona que ascenderá fundamentalmente a través del haz espinotalámico hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo. De allí parte la tercera neurona que proyecta hacia la corteza somatosensorial, junto con las fibras de la vía posterior o del lemnisco medial (Fig. 12-5).

Sensibilidad de la cara

Los receptores somatosensoriales de la cara no alcanzan la médula espinal, sino que envían sus axones a través del nervio trigémino (par craneal V) hacia el tronco del encéfalo. Los axones de los receptores somatosensoriales de la cara penetran en el cerebro a la altura de la protuberancia y, tras una sinapsis en el núcleo sensorial del nervio trigémino en el bulbo, se dirigen hacia el núcleo ventral posteromedial del tálamo (Fig. 12-6). Esta vía mantiene la distinción entre fibras de conducción rápida y de conducción lenta que se ha descrito para el resto del sistema somatosensorial.

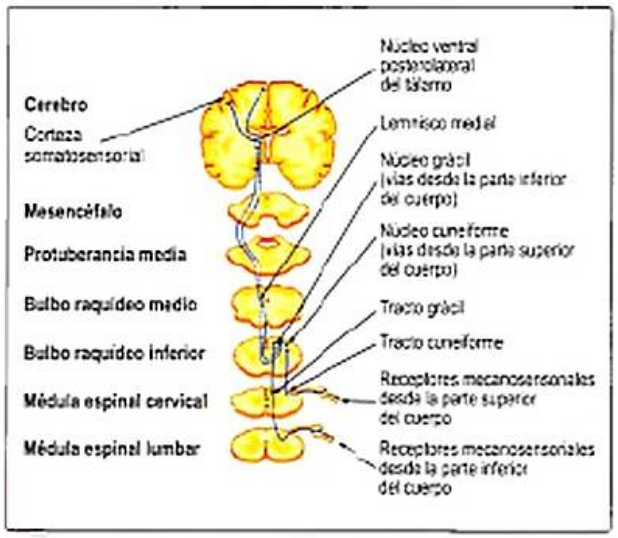


Figura 12-4. Vía lemniscal medial. Esta vía recoge la información del tacto y la propiocepción y asciende por la médula espinal hasta el encéfalo. Realiza el primer relevo sináptico en el tronco del encéfalo, donde además se decusa hacia el lado contrario.

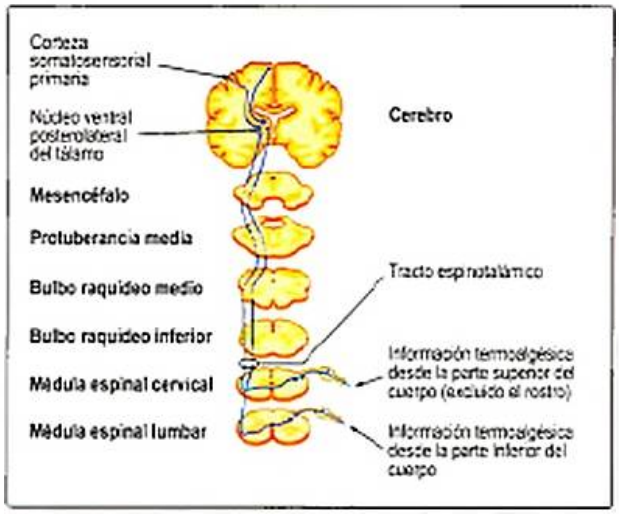


Figura 12-5. Vía anterolateral. Esta vía recoge la información de dolor y temperatura. Realiza el primer relevo sináptico en el mismo segmento medular por el que penetra el axón del receptor y en ese momento se decusa hacia el lado contrario. Asciende por la médula espinal directamente hasta el tálamo.

> La información somatosensorial recogida por los receptores periféricos asciende hacia la corteza cerebral por la médula espinal a través de la vía posterior lemnisco medial (tacto y propiocepción) y la vía anterolateral (dolor y temperatura). Cuando la información procede de la cara, la información se proyecta directamente sobre el tronco del encéfalo a través del nervio trigémino.

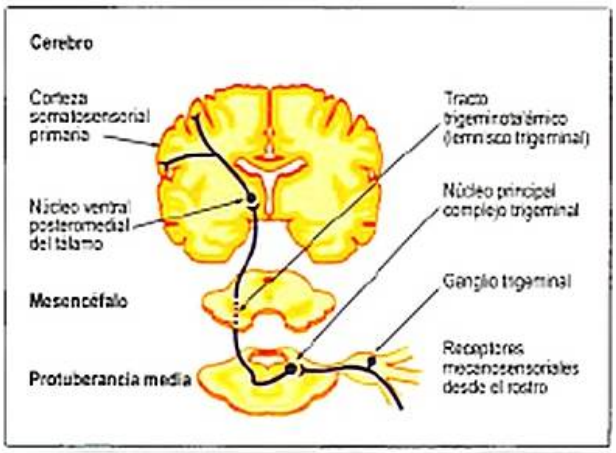


Figura 12-6. La información somatosensorial de la cara es recogida por el nervio trigémino (V par craneal), que proyecta directamente hacia el tronco del encéfalo, desde donde ascenderá hacia el tálamo.

ORGANIZACIÓN CORTICAL SOMATOSENSORIAL

Como se ha señalado en el capítulo 3, la información recogida por los receptores somatosensoriales es procesada a nivel cortical por la corteza somatosensorial, situada en la parte anterior del lóbulo parietal, justo detrás del surco central. Las áreas de procesamiento somatosensorial se dividen en áreas primarias y secundarias, y proyectarán la información procesada hacia el área de asociación parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann), donde ésta se combinará con la información procesada por otras modalidades sensoriales, como la visual y la auditiva, lo que permite al individuo hacerse una representación global de su propio estado y del medio en el que se encuentra (Fig. 12-7).

La corteza somatosensorial recibe proyecciones talámicas desde el complejo ventral posterior del tálamo. Concretamente, del núcleo ventral posterolateral recibe proyecciones desde el lemnisco medial y la división espinotalámica, es decir, la información somestésica del cuerpo; mientas que del núcleo ventral posteromedial recibe proyecciones del lemnisco trigeminal y, por lo tanto, la información somestésica de la cara.

¡ Hasta hace unos años se creía que el tálamo sólo proyectaba hacia las áreas corticales primarias, pero estudios recientes demuestran que hay una porción de fibras que llega también a las áreas secundarias, lo que demuestra que el procesamiento de la información somatosensorial no es un proceso serial sino en paralelo.

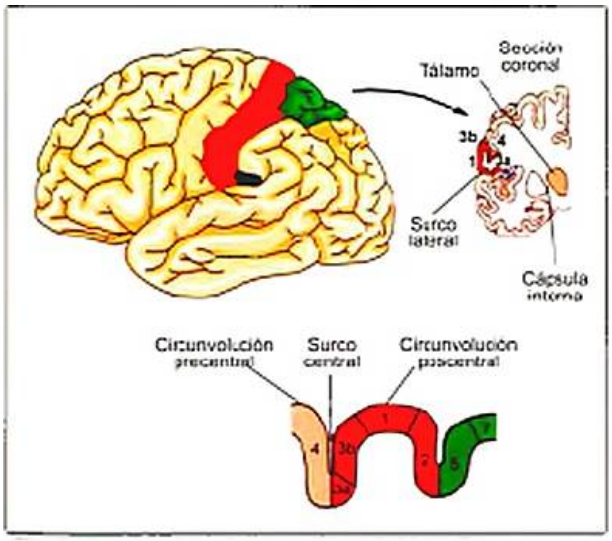


Figura 12-7. Áreas somatosensoriales. En rojo, el área somatosensorial primaria (SI), formada por las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann; en azul, el área somatosensorial secundaria (SII), que se extiende hasta la ínsula, y, en verde, la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann). A la derecha puede verse un corte coronal de la corteza, y, en la parte inferior de la figura, un corte transversal en el que se ve la disposición de las áreas.

Área somatosensorial primaria

El área somatosensorial primaria (SI) se sitúa entre la circunvolución poscentral y el interior del surco central, dividiéndose en cuatro zonas diferenciadas: las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann. El 70 % de las proyecciones del tálamo llegan a las áreas 3a y 3b, fundamentalmente a la capa IV de la corteza. El área 3a recibe básicamente la información propioceptiva procedente de músculos y articulaciones, así como también información de las áreas motoras adyacentes (área 4 de Brodmann); mientras que a 3b se proyecta la información cutánea y nociceptiva. En cuanto a las áreas 1 y 2, aunque también reciben aferencias talámicas, su principal entrada de información procede de las áreas 3a y 3b. El área 1 recibe fundamentalmente información del área 3b, lo que le permite una elaboración más fina de la información relativa a la textura de los objetos. En el caso del área 2, ésta recibe información sobre el tamaño y la forma de los objetos procedentes del área 3b, así como la información sobre la textura procesada por el área 1. Asimismo, en esta área se integra la información de músculos y articulaciones proyectada por el área 3a, lo que supone un nivel superior de análisis de la información. Finalmente, cabe considerar que el área 2 está fuertemente conectada con el área 2 del hemisferio contralateral, y que las aferencias que recibe las distribuye a su vez a las áreas 1, 3a y 3b, lo que funcionalmente implica que algunas neuronas responden tanto cuando la exploración de un objeto se realiza con la mano contralateral como cuando se realiza con la ipsilateral.

¡ El área 3 responde a la actividad de receptores particulares, mientras que las áreas 1 y 2 poseen campos receptores más complejos, siendo capaces de responder al movimiento de las extremidades o a la forma de los objetos.

Las proyecciones que recibe SI desde las diferentes partes del cuerpo llegan a zonas concretas de la corteza, de forma que es posible establecer mapas somatotópicos o esquemas de correspondencia entre partes del aparato corporal y zonas discretas de SI, lo que se conoce como el homúnculo sensorial. Estos mapas reproducen la superficie corporal de forma distorsionada, ya que el homúnculo no representa el cuerpo en proporción real sino en función del número de aferencias que recibe de cada zona corporal, de forma que las áreas más grandes del homúnculo son aquellas con mayor discriminación táctil y más sensibilidad, por ejemplo, las manos, los dedos, los labios o los genitales en seres humanos (Fig. 12-8). Los estudios sugieren que cada área que conforma SI tiene su propio homúnculo, por lo que en SI habría cuatro homúnculos, uno en cada una de sus cuatro áreas.

› Los homúnculos sensoriales varían en función de las especies. Por ejemplo, en los roedores, la cara y sobre todo las vibrisas del bigote son las que tienen mayor representación en el homúnculo, en relación con el resto del cuerpo. Y en los osos hormigueros, que utilizan la lengua para explorar, ésta es la que tiene una mayor representación cortical.

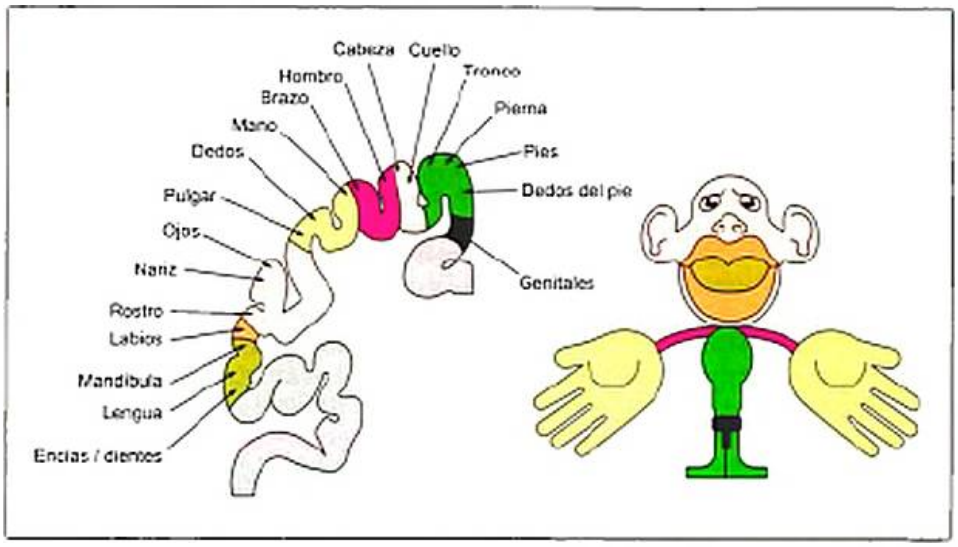


Figura 12-8. Homúnculo sensorial. El homúnculo sensorial es una representación del cuerpo en función de la densidad de receptores (sensibilidad). Las zonas más grandes son aquellas que tienen más receptores y que, por lo tanto, son más sensibles.

La estimulación eléctrica de la corteza SI en seres humanos conscientes produce sensaciones similares al hormigueo o adormecimiento en la parte contralateral del cuerpo, mientras que es muy difícil provocar sensaciones de dolor con este tipo de estimulación. Las lesiones que afectan de forma extensa SI empeoran el reconocimiento táctil fino, dificultando la localización exacta o la intensidad de los estímulos, así como impiden tener un *feedback* correcto sobre la posición y el movimiento realizado, pero llegan a abolir completamente la sensación táctil y dolorosa (v. Recuadro 12-2, para otros tipos de lesiones que afectan al reconocimiento táctil).

Recuadro 12-2. Transmisión de la actividad y cerebro escindido

La información recogida en la corteza somatosensorial primaria se transmitirá posteriormente a distintas zonas de la corteza y en muchos casos cruzará hacia el otro hemisferio, ya que algunas funciones, por ejemplo, la denominación en el reconocimiento de objetos, están lateralizadas (esta función suele estar lateralizada en el hemisferio izquierdo).

Este hecho es evidente en aquellos pacientes cuyo cuerpo calloso ha sido seccionado: dado que no hay acceso al lado contrario, el funcionamiento somatosensorial de las dos mitades del cuerpo se independiza. Si se le pide a un paciente con el cerebro escindido que explore un objeto con la mano izquierda y que lo reconozca de entre un conjunto de objetos, podrá hacerlo pero no podrá nombrarlo. Esto es debido a que la información de la mano izquierda es procesada por el hemisferio derecho, con lo cual se reconocerá el objeto, pero la sección del cuerpo calloso impide que esta información pase a las áreas del lenguaje que permitirán ponerle nombre, aun sabiendo qué es y para qué sirve. Si la exploración se realiza con la mano derecha sí podrá nombrarse ya que la información táctil se procesará en el mismo hemisferio en que se produce el lenguaje (v. Material web. Contenido complementario. Cerebro escindido y transmisión de la información).

En relación con las eferencias de SI, la mayor parte de sus proyecciones parten hacia el área somatosensorial secundaria, aunque también la corteza SI establece contacto con otras áreas y núcleos. Por un lado, envía conexiones hacia las áreas motoras vecinas y hacia las áreas somatosensoriales y motoras contralaterales (Recuadro 12-2) y, por el otro, establece una serie de proyecciones descendentes hacia el tálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal, con el objetivo de modular el flujo de información que llega a la corteza.

Los daños producidos en SI se manifiestan en el lado contrario del cuerpo, como sucede en la hemiplejía o en los trastornos somestésicos relacionados con el síndrome de heminegligencia. En éstos, las alteraciones de tipo háptico aparecen lateralizadas en segmentos corporales contralaterales al hemisferio lesionado.

Áreas somatosensoriales secundarias

Tal como se ha señalado en el capítulo 3, la corteza somatosensorial secundaria (SII) se sitúa de forma posterior y lateral a SI, en el opérculo parietal, aunque la mayor parte está oculta en el surco lateral, extendiéndose hasta la ínsula. La mayor parte de la información que procesa SII procede de SI, lo que durante mucho tiempo llevó a pensar que la información somatosensorial seguía un patrón de *procesamiento serial*. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que SII también recibe proyecciones directas desde el complejo ventral posterior del tálamo, lo que permite el *procesamiento en paralelo* de la información somatosensorial.

Sobre la organización y el funcionamiento de SII hay menos datos que sobre los de SI. Como se ha mencionado en el capítulo 3, se sabe que, al igual que SI, SII está organizada somatotópicamente, aunque en orden reverso al de ésta, y funcionalmente participa en la capacidad de reconocer objetos mediante el tacto (estereognosia). Es decir, no está implicada en la identificación de las cualidades del objeto (textura, tamaño, etc.), que dependería de SI, sino en el reconocimiento global de ob-

jetos. Así pues, aunque se le atribuye un nivel de análisis superior, en general se ha tratado a SII como un área de paso entre SI y el área de asociación parietal posterior, donde la información somatosensorial se combina con la información de otras modalidades sensoriales con el fin de crear una representación completa del espacio y el cuerpo. No obstante, estudios actuales demuestran que el papel de SII es más complejo de lo que se presuponía. La primera evidencia proviene del hecho de que SII no sólo recibe información somatosensorial desde SI sino que también recibe proyecciones talámicas, lo que le permite obtener información somatosensorial más directa. La segunda es la demostración de que SII recibe aferencias procedentes de áreas que procesan información de otras modalidades sensoriales, fundamentalmente visual y auditiva, de forma que el proceso de integración sensorial empezaría antes de lo que se creía. Es más, parece que esta información llegaría ya al área 2, aunque en menor medida. Esta entrada de información auditiva y visual facilitaría el reconocimiento táctil en SII, la identificación a nivel háptico tanto en SII como en el área 2 y la información nociceptiva de nuevo en ambas áreas. Las áreas 3 y 1 recibirían esta información de forma indirecta, mediante sus conexiones con el área 2 y SII. Finalmente, algunos estudios ponen de manifiesto que SII se activa al ver cómo otras personas son tocadas, proponiendo que existe un procesamiento vicario de la información somatosensorial (Recuadro 12-3).

Así pues, parece ser que el proceso de integración sensorial podría empezar en SII, aunque este proceso no se realiza de forma completa hasta que SII envía sus proyecciones hacia la corteza de asociación parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann), que posee un papel fundamental en la integración de las modalidades sensoriales y la representación del espacio y el cuerpo (Recuadro 12-4). Además, esta corteza de asociación es fundamental para el control del movimiento guiado sensorialmente, tanto de forma táctil cómo visual. Concretamente, el área 5 integra la información somatosensorial con información propioceptiva, mientras que el área 7 integra la información somatosensorial con la información visual.

Además de a la corteza parietal posterior, SII también envía información a otras áreas, como la amígdala y el hipocampo, que participarán en el aprendizaje sensorial, e incluso, hacia la corteza SI.

> El análisis de las propiedades complejas, tanto del propio cuerpo como de los objetos en contacto con él, necesita de la integración de la actividad combinada de múltiples receptores, de diferentes submodalidades somatosenoriales y de información procedente de distintas localizaciones, generando una dinámica de integración espaciotemporal. Aunque estos procesos complejos de integración empiezan en SI con la localización espaciotemporal de la estimulación y la detección de movimiento y velocidad, se desarrollan principalmente en SII y en otras áreas cerebrales, como la corteza parietal posterior.

CUALIDADES Y PSICOFÍSICA DEL TACTO

¿Cómo pueden evaluarse las capacidades sensitivas del sistema sensorial a nivel periférico, en la superficie corporal? Por un lado, estas capacidades son evaluables por medio de varias técnicas fisiológicas (evaluación del grosor de la piel, de las características y la densidad de los receptores, la velocidad de conducción, etc.), lo que ha dado lugar al conocimiento de los diferentes tipos de receptores. Sin embargo, también es posible, y muy interesante, un análisis en el nivel conductual por medio de pruebas psicofísicas. Este análisis permite conocer cuál es la capacidad sensorial en diferentes partes de la piel. Para poder estimar la sensibilidad de la piel, se utilizan

Recuadro 12-3. Procesamiento somatosensorial vicario

El procesamiento somatosensorial vicario implicaría la activación de las áreas somatosensoriales ante la visión de otras personas tocando objetos, siendo tocadas o sufriendo dolor. Diversos estudios de neuroimagen avalan este tipo de procesamiento vicario al demostrar la activación de las áreas somatosensoriales de los sujetos experimentales frente a este tipo de imágenes. De forma más concreta, parece ser que SII se activaría principalmente ante la visión de gente a la que están tocando, mientras que el área 2 se activa ante imágenes de personas manipulando objetos. En ambos casos la activación de las áreas 1 y 3 sería escasa o nula.

En cuanto al procesamiento del dolor, éste parece ser más complejo y los resultados no son tan claros, aunque en general los autores han podido diferenciar entre dos vías de procesamiento vicario del dolor. La primera estaría relacionada con el procesamiento de los aspectos afectivos del dolor (p. ej., ver expresiones faciales de dolor) e implicaría la activación de la ínsula anterior y de la corteza cingulada anterior. La segunda concierne a las causas somáticas del dolor (p. ej., ver como una mano recibe un martillazo) y contaría con la activación de las áreas 1 y 2 de Brodmann y de SII.

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de las neuronas espejo en el procesamiento de la información táctil, así como la implicación del sistema somatosensorial en los procesos de percepción social (v. cap. 26).

Recuadro 12-4. La ilusión de la mano de goma

Una de las pruebas de la importancia de la corteza parietal en la percepción del propio cuerpo proviene del experimento de la ilusión de la mano de goma (v. cap. 29). Éste consiste en colocar al individuo de forma que la mano izquierda quede fuera de su alcance visual y, en *sustitución* de ésta, colocar una mano de goma que el individuo pueda ver. Los experimentadores tocaban la mano real y la de goma al mismo tiempo. Al cabo del tiempo los individuos empezaron a sentir como propia la mano de goma (llegaban a referirse a ella cuando se les pedía que señalaran la mano izquierda). Las técnicas de neuroimagen funcional mostraron una activación de la corteza parietal cuando los individuos empezaron a identificar como suya la mano de goma. Otro resultado interesante de este experimento es que, curiosamente, cuando se amenazaba con pinchar a la mano se observó la activación de la corteza cingulada anterior, relacionada con la percepción del dolor, y el área motora suplementaria, implicada en la preparación del movimiento.

medidas de agudeza espacial, como la prueba de umbral de dos puntos o pruebas de sensibilidad a la presión, a la temperatura, a la vibración, etcétera.

La prueba del umbral de dos puntos (Recuadro 12-5) es una prueba psicofísica que consiste en determinar la distancia mínima que debe haber entre dos puntos que entran en contacto con la piel simultáneamente para que ambos se distingan como puntos diferentes. El aparato utilizado para realizar esta prueba se denomina aestesiómetro. El resultado más interesante obtenido con esta prueba es que la distancia mínima necesaria para que los dos puntos sean distinguibles varía en las distintas zonas de la superficie corporal y mantiene una relación directa con el área de proyección cortical de dicha zona en la corteza somatosensorial primaria (Fig. 12-9).

Junto al umbral de dos puntos, el siguiente umbral más ampliamente utilizado en la evaluación psicofísica de la sensibilidad táctil es el umbral de presión. Éste se determina mediante el establecimiento de la intensidad mínima de presión que es detectada en una determinada zona de la piel. Los aparatos utilizados para realizar la prueba del umbral de presión son los denominados monofilamentos de Weinstein. Éstos son unos filamentos de nylon de diferentes diámetros que permiten controlar el nivel de presión ejercida. Para determinar el valor del umbral, se van presentando los diferentes monofilamentos de manera consecutiva, siguiendo por lo tanto el método de límites para cálculo de umbrales de la psicofísica. Los valores medios que se han encontrado, mediante este procedimiento experimental, en el análisis de las manos, se describen en la tabla 12-3.

Las tareas psicofísicas que permiten la evaluación del tacto se han extendido también al análisis del sistema propioceptivo. En este caso, el objetivo es evaluar la capacidad para la detección del movimiento de los miembros. Los hallazgos más importantes en este campo pueden resumirse en cinco principios:

1. La detección del movimiento requiere menos desplazamiento que la detección de su dirección.

Recuadro 12-5. Realización de la prueba del umbral de dos puntos

Para realizar la prueba del umbral de dos puntos adecuadamente, hay que alternar ensayos en los que se toca un solo punto de la piel con ensayos en los que se tocan dos puntos simultáneamente, a la par que se varía la distancia entre estos últimos. En cada ensayo el individuo dirá si ha percibido un único punto de contacto o dos. Por ejemplo: en la yema de los dedos pueden distinguirse como dos puntos diferentes dos estímulos aplicados con una separación de menos de 5 mm, mientras que en la espalda es necesaria una distancia de más de 35 mm entre ambos estímulos para que puedan ser discriminados. Una manera más sencilla de explorar estas diferencias consiste en sujetar dos bolígrafos, uno junto al otro, y apoyarlos sobre la piel en diferentes partes del cuerpo mientras el individuo mantiene los ojos cerrados. En las yemas de los dedos será capaz de percibir los dos puntos de contacto, mientras que en otros lugares, como el brazo, tendrá la impresión de que lo toca un único objeto.

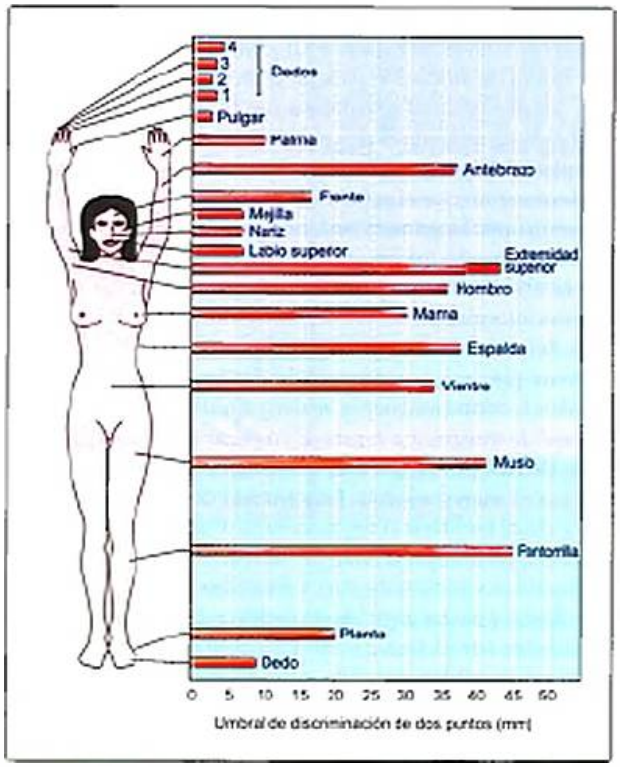


Figura 12-9. Distancia mínima (o umbral) de discriminación de dos puntos para distintas zonas del cuerpo.

2. El incremento de la velocidad de desplazamiento facilita su detección.
3. Las articulaciones más próximas al eje corporal tienen umbrales de detección del movimiento más pequeños (bajos) que las más alejadas.
4. Si estos valores se calculan para el desplazamiento del segmento más alejado de la extremidad, los valores del umbral se invierten.
5. Si en lugar de estimar el movimiento del miembro se estima el cambio en la longitud de los músculos antagonistas de la articulación, se encuentra que la variación relativa de longitud necesaria para la detección de movimiento es la misma para las distintas articulaciones.

La lectura general de estos resultados sugiere que el funcionamiento cinestésico no hace referencia a un espacio exterior absoluto, sino que se basa en el espacio corporal. Así, parece que la percepción del movimiento reside en la detección de cambios pertenecientes exclusivamente a la dinámica de estados internos del organismo.

Tabla 12-3. Umbrales de presión medios de la mano para varones y mujeres (en gramos - fuerza por cm²)

	Varón	Mujer
Yema de los dedos	0,055	0,019
Palma	0,158	0,032

PERCEPCIÓN HÁPTICA

En el plano perceptivo, es fundamental tener en cuenta que la mayor parte de la actividad del tacto requiere la implicación de los sistemas cutáneo y propioceptivo y, además, se produce en un contexto de palpación o actividad intencional de tocar.

A medida que se avanza desde el ámbito de la psicofísica hacia el análisis de las formas más complejas del tacto, como el reconocimiento de patrones tridimensionales u objetos sólidos, puede observarse que el papel del acto motor, la exploración, va tomando una mayor relevancia en el tacto. Se denomina sistema háptico a este tipo de actividad integrada del tacto.

> La percepción háptica de cualidades tan importantes como el peso, la forma o el tamaño de un objeto sólo puede entenderse, por lo tanto, considerando la globalidad del sistema háptico y la complejidad espaciotemporal de los patrones tridimensionales de exploración.

En este ámbito, los trabajos experimentales ya no vinculan los rendimientos en las tareas perceptivas a la agudeza del sistema sensorial, sino a la efectividad de los movimientos de exploración realizados por los perceptores durante las pruebas. La descripción más extendida de dichos procedimientos de exploración de los objetos tridimensionales ha sido realizada por Susan Lederman y Roberta Klatzky, y muestra la utilidad de cada patrón de exploración para la extracción de ciertos tipos de información acerca del objeto (Fig. 12-10).

Tacto dinámico

La percepción háptica depende en gran medida de la realización de movimientos de exploración, es decir, que es un proceso de carácter perceptivo-motor. ¿Cuál es el modo como la información de los propios movimientos, esto es, la información propioceptiva, es capaz de informar sobre objetos externos? La respuesta actual se encuentra en el estudio de las formas más complejas del tacto, en el ámbito del tacto dinámico.

El tacto dinámico trabaja en el análisis de la forma en que el individuo estima cualidades que no son accesibles directamente, ya que son propiedades relacionales y no cualidades primarias del objeto (Recuadro 12-6). La propiedad que debe extraerse sólo aparece cuando la persona mueve el objeto, y es la fuerza que utiliza para moverlo la que sirve de vara de medida. Mientras que las torsiones de los miembros del cuerpo y los movimientos del objeto varían temporalmente y también en función de la forma de sopesar, se comprueba que hay elementos (como el tensor de inercia) que se mantienen constantes para ese objeto y que están presentes en todos y cada uno de esos movimientos y torsiones. Determinando cuáles

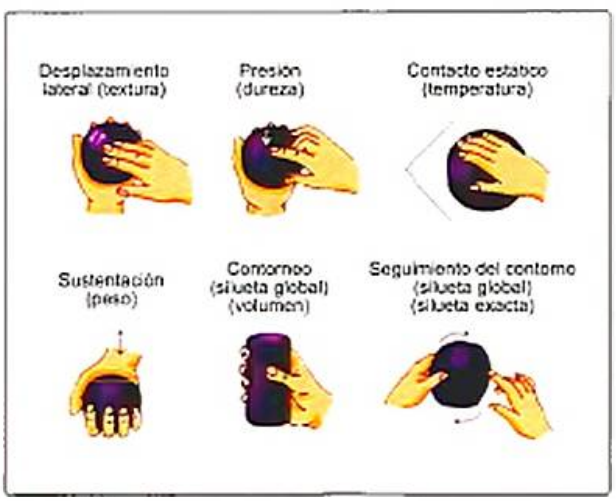


Figura 12-10. Procedimientos de exploración háptica.

Recuadro 12-6. Propiedades relacionales: trabajos de M. T. Turvey

Para entender mejor la naturaleza de las propiedades relacionales, resultan clarificadores los primeros trabajos psicofísicos realizados por el grupo de investigación de M. T. Turvey. En ellos se pidió a los participantes que realizaran estimaciones psicofísicas de cualidades del objeto, como la longitud. Sin embargo, los individuos no podían explorar todo el objeto, sino que debían realizar estas estimaciones mientras sujetaban el objeto desde un punto concreto y fijo. Sorprendentemente, sus resultados mostraron ajustes psicofísicos lineales y casi perfectos: las estimaciones se correspondían con las propiedades reales del objeto (Fig. 12-11). Dado que los individuos, restringidos por la condición experimental, no habían podido acceder directamente al tamaño del objeto, ¿de qué modo habían realizado la estimación? El mismo Gibson ya había señalado que, de alguna manera, el esfuerzo muscular y la información de las articulaciones debían poder relacionarse con elementos de la inercia del objeto, aunque sin establecer formalmente los parámetros de esta relación. El grupo de Turvey consiguió desarrollar un modelo formal, posteriormente contrastado en otros experimentos, que permitía afirmar que la invariante relacional que permitía extraer la información sobre el objeto es su inercia rotacional. Así, es posible afirmar que el tacto dinámico es sensible a la estimulación mecánica que, a su vez, es dependiente de dimensiones geométricas como longitud y volumen.

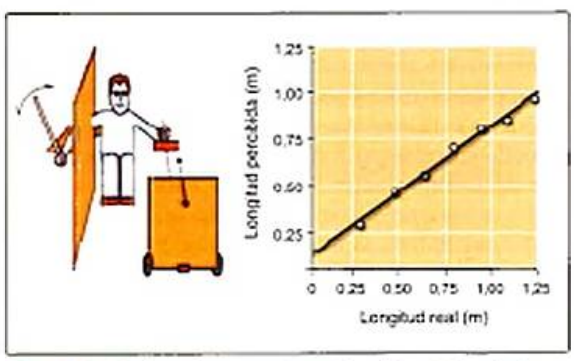


Figura 12-11. Experimentos de estimación de longitud por medio del tacto dinámico.

son estos elementos constantes, puede realizarse una descripción formal de la percepción háptica en la que el movimiento intencional pasa a ser el elemento imprescindible en el acto perceptivo. El tacto dinámico, en la forma descrita, da acceso a propiedades como peso, longitud, anchura, volumen, forma y orientación de los objetos.

La línea de investigación de Turvey ha mostrado que la percepción del propio cuerpo está también afectada por la determinación de propiedades invariantes y relacionales. Así, las técnicas experimentales consistentes en variar las características del tensor de inercia añadiendo pesos al objeto en posiciones variables han mostrado que la estimación de la propia capacidad de alcance y del tamaño de las extremidades, es decir, la propia imagen corporal, está guiada por el tacto dinámico: si el peso se coloca en una posición más alejada, incrementando así los valores del tensor de inercia, la estimación de la longitud del objeto se incrementará, aunque el objeto sea el mismo, y se producirá, a su vez, la ilusión de que la mano puede alcanzar una distancia mayor.

La estructura fisiológica implicada en la detección de estas características reside, principalmente, en los propioceptores musculares y articulares, por lo que son éstos los responsables de la percepción del espacio tridimensional y el movimiento (v. el apartado Retroalimentación sensorial del cap. 14). La información sobre el esfuerzo muscular dará cuenta, principalmente, de otras características o propiedades de los objetos (p. ej., su masa). El funcionamiento de este subsistema es una integración de la información de deformación de la piel, de la posición articular y, al mismo tiempo, del esfuerzo y la situación muscular, que es información no espacial. Su estrategia se basará en el establecimiento de invariantes.

¿Tacto para el reconocimiento y tacto para la acción?

En la actualidad, y a raíz del modelo de las dos vías visuales –ventral y dorsal– de Goodale y Milner, muchos de los procesos complejos de la visión se entienden como el resultado de una división, en la corteza visual, entre una vía dedicada a procesar la información visual necesaria para la percepción y otra dedicada a procesar la información visual necesaria para el control de la acción. Respecto al sistema somatosensorial, existen ya algunas propuestas que sugieren una distinción similar entre el tacto ligado al reconocimiento y el tacto ligado a la acción.

En primer lugar, y en el nivel neurológico, se ha demostrado la existencia de una vía de actividad neural que trabaja con información somatosensorial, que va desde la corteza SI hasta la corteza parietal posterior, pasando por la corteza SII. Esta primera vía estaría relacionada con la percepción y el control de la acción motora. Los daños en esta vía tendrían como efecto alteraciones de la praxis motora y de aquellos aspectos del reconocimiento táctil en los que las coordenadas espaciotemporales son imprescindibles. En segundo lugar, hay datos que sugieren una segunda vía que va a la ínsula desde SII. Esta vía estaría principalmente implicada en el reconocimiento de objetos por medio del tacto, junto a la percepción consciente del propio cuerpo, la denominada imagen corporal. Los daños en esta vía producirían formas de agnosia táctil, o alteraciones en el reconocimiento de objetos, y anosognosias, o alteraciones en el reconocimiento del propio cuerpo. Sin embargo, el hecho de que el tacto trabaje necesariamente realizando operaciones motoras de exploración, que son las que producen la información somatosensorial que permite a la persona extraer las propiedades de los objetos, lleva aparejada la imposibilidad práctica de que ambos sistemas trabajen de manera modular independiente.

PERCEPCIÓN DEL DOLOR Y LA TEMPERATURA

Dolor

Puede definirse la percepción de dolor como un mecanismo de alarma que detecta situaciones anormales potencialmente nocivas y, más concretamente, capaces de producir diferentes formas de daño en los tejidos corporales. Existen varios tipos de estímulos capaces de producir estos daños:

- Mecánicos: presión excesiva.
- Térmicos: calor y frío extremos.
- Químicos: pH excesivo, determinados iones o sustancias neuroactivas, etcétera.

Los nociceptores o receptores del dolor están repartidos por todo el cuerpo, no sólo en la piel, sino también en los órganos, excepto en el cerebro. Como ya se ha señalado (v. Receptores somatosensoriales), los nociceptores consisten básicamente en terminaciones nerviosas libres de neuronas sensoriales con el cuerpo en los ganglios de la raíz dorsal. Estos nociceptores se pueden clasificar, según el tipo de estímulo al que responden, en: mecánicos, térmicos, químicos y polimodales.

En el nivel fisiológico, la activación de los nociceptores se produce por la liberación de sustancias químicas en respuesta al daño o a la inflamación de los tejidos: por ejemplo, las prostaglandinas, la serotonina, la histamina, la bradicinina o el K^+ liberado al espacio extracelular (Fig. 12-12).

Las fibras asociadas a los nociceptores pueden ser de dos tipos: fibras Aδ y fibras C. Las fibras Aδ están asociadas a nociceptores mecánicos, térmicos y químicos. Su activación se asocia al dolor primario (sensación punzante, viva, muy defi-

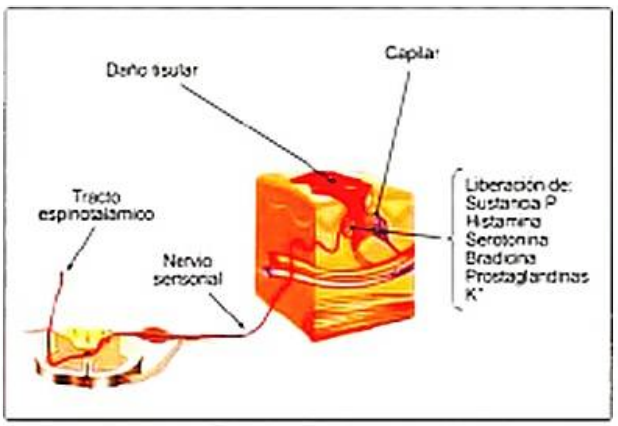


Figura 12-12. Mecanismos fisiológicos de la respuesta de dolor. Cuando se produce un daño tisular se liberan al espacio extracelular una serie de sustancias que activan los nociceptores.

nida y con una localización precisa). Las fibras C están asociadas a nociceptores polimodales, que son activados por distintos tipos de estímulos nocivos. Su activación se asocia a dolor secundario (difuso, persistente y escasamente localizado). Ambos tipos de fibras ascienden por el tracto anterolateral hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo.

> Un fenómeno específico en la percepción del dolor es el denominado *dolor referido*. Este consiste en la percepción de dolor en el nivel cutáneo aun cuando éste ha sido provocado por la activación de nociceptores en las vísceras. Este fenómeno se debe a que las fibras de los nociceptores viscerales entran en la médula espinal por el mismo camino que las fibras provenientes de los nociceptores cutáneos. El ejemplo clásico de este fenómeno es la angina de pecho: el paciente localiza el dolor proveniente del corazón en la parte superior de la pared torácica izquierda y en el brazo izquierdo.

A nivel cortical, los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que, aparte de las cortezas SI y SII, hay otras áreas implicadas de forma relevante en el procesamiento de la información dolorosa, como la ínsula y la corteza cingulada anterior. Es importante destacar que, frente a la organización somatotópica de la corteza somatosensorial primaria, en el caso de la nocicepción no está tan claro que se siga este tipo de organización. En cuanto a SII, estudios recientes parecen indicar que sí existiría una cierta organización somatotópica en el complejo opérculo-ínsula (relacionados con SII), al menos en lo que se refiere a las extremidades, tanto inferiores como superiores. Asimismo, parece ser que SI se encarga de la localización del estímulo que produce el dolor, y el resto de áreas (sobre todo la ínsula y la corteza cingulada anterior), de la experiencia desagradable del dolor (v. Material web. Preguntas de reflexión. ¿Vivir sin dolor?, y Material web. Contenido complementario. Insensible).

Otra característica específica del dolor, modulada por el sistema nervioso, es su carácter variable, tanto en términos de intensidad y localización, como de duración. Puede afirmarse que, ante un mismo patrón de actividad de los nociceptores, la percepción dolorosa varía en función de aspectos contextuales como la actividad del resto del sistema somatosensorial y el estado cognitivo general.

La variabilidad del sistema de dolor permite unas formas de regulación inexistentes en otros sistemas sensoriales. Se suele hablar de dos formas esenciales de regulación del dolor: la regulación aferente y la regulación descendente.

La regulación aferente se produce por la interacción, en el nivel medular, de los aferentes de los mecanorreceptores y de los nociceptores, lo que da por resultado la modulación de las señales dolorosas transmitidas al cerebro.

El patrón clásico de la regulación aferente es la llamada hiperalgesia, en la que la actividad del tacto suave provoca dolor. Esta regulación puede ocurrir también en el sentido contrario, cuando la actividad de los mecanorreceptores provoca una reducción del dolor. Por esta razón, el masajeo de la zona dolorida, como se hace a menudo tras un golpe leve, produce una reducción de la sensación de dolor. El mecanismo propuesto para la explicación de estos fenómenos es expuesto en la teoría del control de puerta, que propone que las fibras de proyección de los haces espinotalámicos son excitadas tanto por axones de gran diámetro provenientes de los mecanorreceptores como por axones no mielinizados y de menor diámetro, provenientes de los nociceptores e inhibidos, a su vez, por interneuronas. De esta manera, la actividad de la neurona ascendente está modulada por los mecanorreceptores junto a los nociceptores. Puesto que, a su vez, la interneurona recibe una influencia inhibitoria de las fibras no mielinizadas y una influencia excitatoria de las fibras mielinizadas, el resultado es que la actividad de las fibras de dolor excita la vía de proyección, mientras que una actividad concurrente de las fibras mecanorreceptivas consigue reducir la activación por medio de la interneurona.

Como se ha indicado, la segunda vía de regulación del dolor es la llamada regulación descendente, en la que intervienen los centros superiores del SNC, modulando la respuesta al dolor en los múltiples niveles implicados (tanto en la médula como en el hipotálamo, la amígdala o la corteza). Entre los centros implicados en la modulación del dolor destaca la sustancia gris periacueductal, que es la sustancia gris que rodea el acueducto cerebral en el mesencéfalo. Se ha demostrado la relación de esta localización con distintas estructuras implicadas en la modulación del tono emocional. Asimismo, contiene células cuyos axones hacen sinapsis en los núcleos del rafe, localizados en el tronco del encéfalo. Estas neuronas del bulbo raquídeo parecen inhibir de forma efectiva la actividad de las proyecciones nociceptoras que provienen de las astas posteriores de la médula espinal mediante la liberación de opiáceos endógenos, las denominadas endorfinas (Fig. 12-13).

Temperatura

La importancia de tener células que capten las variaciones de temperatura reside en que todas las células del cuerpo son sensibles a ella, y los cambios en la temperatura corporal pueden afectar a su funcionamiento químico, siendo especialmente crítico el caso del cerebro que, por su complejidad, requiere una temperatura más estable que otras partes del cuerpo, que debe mantenerse alrededor de los 37 °C y no superar los 40,5 °C.

Aunque todas las neuronas son sensibles a la temperatura, no todas son termorreceptoras. Dentro de la familia de los termorreceptores existen algunas neuronas que son altamente sensibles a la temperatura y pueden responder ante diferencias de sólo 0,01 °C. Estos termorreceptores son de dos tipos: los detectores de calor (responden al intervalo 30-45 °C) y de frío (responden al intervalo 10-35 °C y por encima de 45 °C). Todos ellos están localizados preferentemente en la piel, aunque también hay neuronas sensibles a la temperatura en el hipotálamo y en la médula espinal que contribuyen a regular la temperatura corporal.

Los termorreceptores en la piel detectan principalmente cambios súbitos y variaciones de temperatura, y se adaptan durante los estímulos de larga duración.

El comportamiento de los termorreceptores explica los peculiares resultados de la experiencia con los dos recipientes

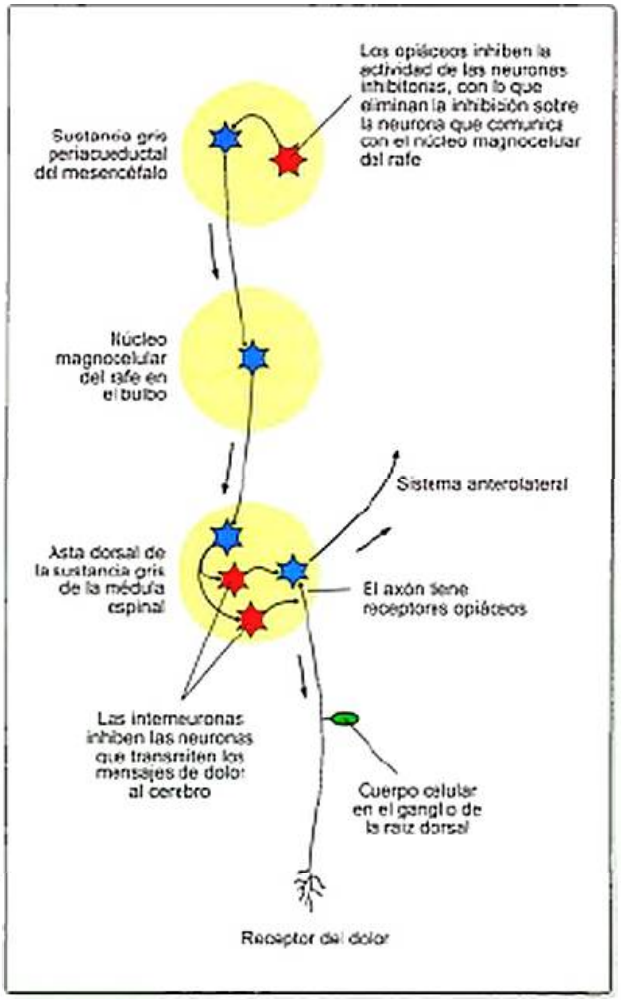


Figura 12-13. Esquema de la regulación neural de la analgesia mediada por opiáceos.

descrita anteriormente en el recuadro 12-1. Las proyecciones al SNC son virtualmente idénticas a las vías de los nociceptores, es decir mediante las fibras Aδ y C. De forma más específica, la información captada por los receptores del calor asciende por las fibras C, mientras que la del frío por ambos tipos de fibras.

A nivel cortical, es la submodalidad somatosensorial de la que menos datos se han obtenido. Una de las principales limitaciones a la hora de estudiar el procesamiento de la información térmica es que suelen utilizarse estímulos muy extremos que al mismo tiempo que activan los termorreceptores también activan los nociceptores, lo que dificulta discriminar cuáles serían las áreas específicas dedicadas al procesamiento de esta información. Actualmente las técnicas de neuroimagen funcional han permitido comprobar que la ínsula parece estar estrechamente vinculada con la percepción térmica y que incluso podría contener una cierta representación somatotópica al respecto. Incluso se ha llegado a discriminar diferentes patrones de conexión entre SII y la parte anterior y posterior de la ínsula en función de que el estímulo fuera doloso o neutro, encontrando que la conexión SII-ínsula anterior es más fuerte que la de SII-ínsula posterior cuando se trata de estímulos dolorosos, pero no cuando son estímulos inocuos.

> Evidencias recientes parecen demostrar que el sistema nociceptivo y el térmico también poseen cierta representación somatotópica en la corteza cerebral.

ALTERACIONES DEL SISTEMA SOMATOSENSORIAL

Las alteraciones en el sistema somatosensorial, como ocurre en el caso de otros sistemas sensoriales, pueden ser debidas tanto a daños en las vías periféricas como a alteraciones en el SNC.

Alteraciones periféricas

En el caso de los daños periféricos, se caracterizan por una alteración de la conducción nerviosa en el nivel periférico. Las alteraciones más habituales son las neuropatías periféricas y los daños locales como el síndrome del túnel carpiano. Estos trastornos son el resultado de distintos factores, como una pérdida de mielina, en el caso en la neuropatía, o un síndrome de presión o sección de los nervios periféricos, en el caso del síndrome del túnel carpiano de la mano. Uno de los resultados de estas afecciones es que acostumbran a acompañarse de aumentos significativos de los umbrales sensoriales, es decir, de una pérdida de sensibilidad. La distribución espacial de esta pérdida puede localizarse en una zona concreta del cuerpo o ser generalizada, en cuyo caso muestra una evolución distal-proximal. Además, cabe considerar que este aumento del umbral sensorial no afecta por igual a todas las submodalidades somatosensoriales; por ejemplo, la percepción propioceptiva suele quedar preservada.

Miembro fantasma

Uno de los fenómenos más curiosos y que despierta mayor expectación es el hecho de que tras la amputación de un miembro algunos pacientes refieren que continúan percibiendo sensaciones de éste, en lo que se denomina miembro fantasma. Por lo general este trastorno suele aparecer tras la amputación de extremidades como piernas o brazos, pero también cuando se trata de la extirpación de ojos, de lengua, extracciones dentales, amputaciones de pecho y de pene, extracciones de secciones de intestino o vejiga e incluso en casos con ausencia de miembros por causas congénitas.

Actualmente todavía se desconocen muchos aspectos sobre el origen de esta alteración, ni sobre cómo enfocar su tratamiento de forma efectiva (Recuadro 12-7). Una primera hipótesis es la que atribuye la aparición del miembro fantasma a las alteraciones producidas a nivel periférico por la amputación. Ésta ocasiona un daño tisular y neuronal masivo, que produce un incremento de la aparición de canales de sodio, lo que lleva a una hiperexcitación neuronal y a patrones espontáneos de descarga que producen sensaciones dolorosas en el muñón. Esta teoría se ve reforzada por el hecho de que fármacos bloqueantes de los canales de sodio mejoran los síntomas,

Recuadro 12-7. Terapia del espejo

Una de las terapias para mitigar el malestar producido por el fenómeno del miembro fantasma es la terapia del espejo, propuesta por Ramachandran. Esta consiste en que el paciente vea reflejado su miembro sano en el lugar que ocuparía el amputado. El objetivo es «engañar» al cerebro haciéndole creer que el miembro está presente y se está moviendo.

Al igual que en el miembro fantasma, los mecanismos por los cuales esta terapia funciona no están claros, pero parece que la corteza motora podría estar implicada, ya que técnicas de neuroimagen funcional demuestran su activación durante la realización de esta prueba. Otras investigaciones apuntan a la implicación de las neuronas espejo de la circunvolución temporal y de la circunvolución occipital superior como las responsables de la mejoría en los síntomas.

Curiosamente, algunos pacientes han referido efectos secundarios a esta terapia, como confusión, mareos y náuseas, que se suelen producir si el miembro sano toca accidentalmente la prótesis del miembro amputado durante la sesión terapéutica.

Finalmente, algunos terapeutas están utilizando simuladores de realidad virtual con el mismo objetivo que la terapia del espejo.

aunque no son efectivos en el caso de los pacientes con afectaciones congénitas.

También hay teorías explicativas para el miembro fantasma que involucran al SNC. Algunas de ellas intentan explicar el fenómeno a través de sistemas de reorganización neuronal en la médula espinal, que implican el establecimiento de nuevas conexiones y regulaciones al alza de algunos receptores medulares (básicamente *N*-metil-D-aspartato [NMDA], pero también de la sustancia P, las taquicininas y neurocininas), que funcionalmente se traduce en una desinhibición de las vías nociceptivas. La hipótesis más aceptada, también de origen central, son los cambios de reorganización cortical que suceden tras la amputación. Aunque aún no se tiene un conocimiento detallado de las formas de reorganización cortical (v. cap. 3), parece que las áreas cerebrales en las que proyectaban las señales provenientes del miembro amputado comienzan a recibir señales de áreas adyacentes. Estas señales son erróneamente interpretadas fenomenológicamente como provenientes del miembro amputado. Pese a que en la mayoría de los casos esta experiencia fenomenológica desaparece en un intervalo relativamente corto de tiempo, en algunos casos se mantiene por periodos de meses o años, a veces incluso asociando una sensación de dolor fantasma de difícil tratamiento.

Agnosias somatosensoriales

Tal como hemos ido viendo en los capítulos precedentes, la agnosia se define como la incapacidad de reconocer estímulos mediante alguna modalidad sensorial que previamente se había adquirido, sin que haya afectación de los receptores ni de las vías sensoriales. Es decir, es la pérdida de una capacidad que el individuo tenía, debido al efecto de algún traumatismo, accidente vascular o proceso degenerativo sobre las áreas de procesamiento sensorial. Pese a que la mayoría de las agnosias son de carácter visual, también hay agnosias táctiles y somáticas. Así pues, la agnosia táctil es un síndrome neuropsicológico que produce alteraciones en el reconocimiento háptico de los objetos. Suele ser de carácter unilateral y de manifestación contralateral. Dentro de las agnosias táctiles debe diferenciarse entre la asterognosia y la agnosia táctil.

La asterognosia es la incapacidad de reconocer objetos acompañada de la afectación de las funciones somestésicas básicas (reconocimiento de la textura, percepción de dolor y temperatura, sensibilidad a la presión y la vibración, etc.). Así, va unida a la amorfognosia (no reconocimiento de las formas), la ahylognosia (no reconocimiento de densidad, peso, textura y temperatura de los estímulos) y la asimbolia táctil, y anatómicamente implica disfunciones en la corteza somatosensorial primaria, y a veces también lesiones talámicas. Por el contrario, en la agnosia táctil sí se mantienen preservadas las funciones somestésicas básicas. Es decir, el individuo identifica la textura y la forma del objeto que tiene en la mano, pero no es capaz de reconocerlo. En este caso, generalmente la alteración se vincula a daños en la corteza somatosensorial secundaria, así como a alteraciones en la ínsula y en la corteza parietal posterior.

En cuanto a las agnosias somáticas, implican la incapacidad de reconocer partes del cuerpo, como la agnosia digital, en la que existe la incapacidad de nombrar y reconocer como propios los dedos; la somatopagnosia, en la que no se reconocen el cuerpo de otros ni en persona ni en dibujos o fotografías; o la autotopagnosia, que implica la incapacidad de reconocer partes del propio cuerpo, y que se produce tras lesiones en la corteza parietal izquierda, aunque afecta al reconocimiento de todo el cuerpo. Estos tipos de agnosias no suelen aparecer solas, sino formando parte de otros cuadros, por ejemplo, el síndrome de Gerstmann (Recuadro 12-8) (v. Material web. Contenido complementario. Casos de agnosias somáticas).

Recuadro 12-8. Síndromes con afectaciones somatosensoriales

Algunos síndromes incluyen entre sus síntomas la afectación del sistema somatosensorial, como el síndrome de Gerstmann o el de Cotard. El síndrome de Gerstmann se produce generalmente tras lesiones vasculares que afectan al lóbulo parietal del hemisferio dominante. Sus principales síntomas son agnosia digital, agrafia (incapacidad para la escritura), acalculia (incapacidad para realizar operaciones matemáticas) y confusión izquierda-derecha. La presentación clínica es variable en función de la zona lesionada, y pueden unírsele otras afectaciones como apraxias, algún tipo de afasia o alteraciones en las habilidades visuoconstructivas. El síndrome de Cotard o delirio de negación es un trastorno en el cual el paciente refiere estar muerto, que no existe o que su cuerpo está pudriéndose, llegando incluso a notar cómo sus vísceras se descomponen o su piel cae. Este síndrome se relaciona con alteraciones psiquiátricas como la esquizofrenia, episodios psicóticos o el trastorno bipolar, pero también se han dado casos de Cotard tras lesiones o accidentes vasculares que afectaron la corteza temporoparietal del hemisferio no dominante.

Otro de los trastornos que afecta al sistema somatosensorial, aunque no sólo a éste, es la heminegligencia contralateral. Ésta es debida generalmente a una lesión en la corteza parietal posterior derecha, que implica que el individuo no atiende a los estímulos que se presentan en la parte contralateral a la de la lesión. Así, el individuo ignora todos los estímulos que proceden de la parte izquierda, tanto si son visuales y auditivos como somatosensoriales. En cuanto al sistema somatosensorial, el paciente no sólo no atenderá a los estímulos táctiles aplicados sobre la parte izquierda de su cuerpo, sino tampoco a la parte izquierda de su cuerpo (p. ej., no reconocerá su mano izquierda o, al serle requerido que levante la mano izquierda, alzará la derecha) (v. Material web. Contenido complementario. Casos de heminegligencia contralateral).

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Baumgartner U, Iannetti GD, Zambreanu L, et al. Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: a high-resolution fMRI study. J Neurophysiol 2010;104:2863-72.

Bohlhalter S, Fretz C, Weder B. Hierarchical versus parallel processing in tactile object recognition: a behavioural-neuroanatomical study of aperceptive tactile agnosia. Brain 2002;125:2537-48.

Carello C, Kinsella-Shaw J, Amazeen EL, Turvey MT. Peripheral neuropathy and object length perception by effortful (dynamic) touch: a case study. Neurosci Lett 2006;405:159-63.

Gardner-Thorpe C, Pearn J. The Cotard syndrome. Report of two patients: with a review of the extended spectrum of «délire des négations». Eur J Neurol 2004;11:563-6.

Lederman SJ, Klatzky RL. Hand movement: a window into haptic object recognition. Cogn Psychol 1987;19:342-68.

Peltz E, Seifert F, DeCol R et al. Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation. NeuroImage 2011;54:1324-35.

Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. Science 1992;258:1159-60.

Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Phantom limbs and neural plasticity. Arch Neurol 1992;57:317-20.

Travieso D, Aivar P, Gomila A. Haptic perception is a dynamic system of cutaneous, proprioceptive and motor components. Behav Brain Sci 2007;30:222-3.

Travieso D, Lederman SJ. Assessing subclinical tactual deficits in the hand function of diabetic blind persons at risk for peripheral neuropathy. Arch Phys Med Rehabil 2007;88:1662-72.

Turvey MT. Dynamic touch. Am Psychol 1996;51:1134-52.

Vallbo AB, Johansson RS. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. Human Neurobiol 1984;3:3-14.

Revisiones

Dijkerman HC, de Haan EHF. Somatosensory processing subserving perception and action: dissociations, interactions, and integration. Behav Brain Sci 2007;30:224-30.

Garrido Hernández GB. La percepción táctil: consideraciones anatómicas, psico-fisiología y trastornos relacionados. Rev Esp Med Quir 2004;10:8-15.

Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci 1992;15:20-5.

Keysers C, Kaas JH, Gazzola V. Somatosensation in social perception. Nat Rev Neurosci 2010;11:417-28.

Muñoz-Marrón E, Redolar-Ripoll D, Zulaica-Cardoso A. Nuevas aproximaciones terapéuticas en el tratamiento de la heminegligencia: estimulación magnética transcraneal. Rev Neurol 2012; 55:297-305.

Lamont K, Chin M, Kogan M. Mirrow box therapy: seeing is believing. Explore 2011;7:369-72.

Rusconi E, Pinel P, Dehaene S, Kleinschmidt A. The enigma of Gerstmann's syndrome revisited: a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology. Brain 2009;133:320-32.

Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. Pain Res Treat 2011;2011:864605. Epub 2011.

Libros

Boff K, Kaufman L, Thomas J. Handbook of perception and human performance. NewYork: Wiley, 1986.

Carlson NR. Fundamentos de fisiología de la conducta. Madrid: Pearson Educación, 2010.

del Abril Alonso A, Ambrosio Flores E, de Blas Calleja MR. Fundamentos biológicos de la conducta Madrid: Sanz y Torres, 2007.

Heller M, Schiff W. The psychology of touch. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1991.

Junqué C, Barroso J. Neuropsicología. Madrid: Síntesis, 1995.

Kenshalo DR. The skin senses. Springfield: Thomas, 1969.

Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology. New York: Worth, 2009.

Milner AD, Goodale MA. The visual brain in action. Oxford: University Press, 1995.

Morgado I. Cómo percibimos el mundo. Barcelona: Ariel, 2012.

Nolte J. The human brain. An introduction to its functional anatomy. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009.

Redolar D, ed. Psicología fisiológica. Barcelona: UOC, 2012.

Sacks O. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Barcelona: Anagrama, 2005.

Percepción olfativa y gustativa

13

L. Gómez Sena, R. Budelli

Resumen conceptual

- ✓ Los sentidos químicos son evolutivamente los más antiguos y están emparentados con los mecanismos básicos de comunicación intercelular mediante la interacción de moléculas del medio con receptores o canales de membrana. A través de especializaciones anatómicas, celulares y moleculares son capaces de detectar moléculas volátiles o en solución que aportan valiosa información sobre el medio y para la comunicación entre individuos de la especie.
- ✓ Los olores son señales complejas, multidimensionales, que generan patrones de activación de las neuronas receptoras olfatorias mediante la interacción de los odorantes con proteínas receptoras de membrana. Estas señales son refinadas y codificadas en patrones de actividad en los glomérulos del bulbo olfatorio y posteriormente transformadas en un conjunto de qualias perceptivas por las estructuras corticales de procesamiento.
- ✓ El gusto, fuertemente ligado al apetito y a las necesidades nutricionales de los individuos, condensa la gran diversidad química de las sustancias que se ingieren en cinco categorías perceptivas básicas: dulce, amargo, salado, ácido y umami. Mediante diversos mecanismos, células receptoras especializadas localizadas en los corpúsculos gustativos detectan y transducen las señales químicas en el bolo alimenticio. El sabor de los alimentos, como experiencia compleja, surge de la interacción del gusto con la olfacción ortonasal y retronasal.
- ✓ Ambas modalidades interactúan fuertemente entre sí y con otras modalidades sensoriales a nivel cortical y, particularmente, con regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento de la información emocional, la consolidación de la memoria, el control vegetativo y los comportamientos apetitivos en general.

Objetivos de aprendizaje

- Comprender la naturaleza compleja de los sentidos químicos y los problemas de su codificación perceptiva.
- Comprender los mecanismos moleculares de detección y transducción de las señales químicas.
- Conocer las especializaciones celulares y anatómicas de los sistemas olfatorio y gustativo.
- Conocer las vías, estructuras subcorticales y áreas corticales de procesamiento de la información químiosensorial.
- Entender las complejidades e interacciones de la percepción químiosensorial con los demás sentidos, la memoria, las emociones y el funcionamiento vegetativo.

«Pero cuando nada subsiste ya de un pasado antiguo, cuando han muerto los seres y se han derrumbado las cosas, solos, más frágiles, más vivos, más inmateriales, más persistentes y más fieles que nunca, el olor y el sabor perduran mucho más, y recuerdan, y aguardan, y esperan, sobre las ruinas de todo, y soportan sin doblegarse en su impalpable gotita el edificio enorme del recuerdo.»

MARCEL PROUST (1871-1922), *En busca del tiempo perdido. Por el Camino de Swann*.

GENERALIDADES Y PECULIARIDADES

Marcel Proust, novelista francés célebre por su capacidad para describir e iluminar con su prosa las experiencias subjetivas de sus personajes, en este famoso pasaje de su novela *Por el camino de Swann* captura varias de las características fundamentales del sistema sensorial que se abordan en este capítulo. Contrapone la naturaleza aparentemente poco sustancial («frágil», «inmaterial») del estímulo con la capacidad de evocar recuerdos, de retrotraernos a momentos del pasado cuando experimentamos tales sabores u olores. A lo largo del capítulo se irá analizando de qué manera los distintos componentes del sistema –los sensores moleculares, los niveles de procesamiento neuronal del estímulo y las vinculaciones de los sistemas olfatorios y gustativos con las demás estructuras neuronales del cerebro– se articulan para producir tales experiencias.

Evolución

Los seres humanos viven en un mundo en el cual todo lo que los rodea deja sus rastros químicos en el aire o en el agua: moléculas desprendidas de los distintos materiales pasan al aire o al agua y eventualmente entran en contacto con moléculas receptoras localizadas en las membranas de células sensoriales en órganos especializados y proveen al individuo información vital sobre el mundo que lo rodea, generando en él potentes respuestas fisiológicas y emocionales.

Los sistemas que confieren al hombre sensibilidad química están directamente relacionados con los sistemas más primitivos surgidos en la evolución para detectar características del ambiente. Este origen evolutivo temprano y su importancia adaptativa se ponen en evidencia por la amplia gama de seres vivos (desde bacterias a mamíferos) que detectan la presencia de sustancias químicas en su entorno (v. cap. 3). Estos mecanismos se basan en propiedades de ciertas macromoléculas que les permiten reconocer y responder a la presencia de componentes químicos particulares. Estructuras de este tipo ubicadas en los primeros organismos unicelulares les conferían la vital capacidad de reconocer la presencia de sustancias en el medio. El proceso evolutivo ha producido innumerables variantes de aquel mecanismo básico que cumplen diversas funciones esenciales en todos los organismos vivientes. El olfato y el gusto mantienen en esencia esa propiedad de detectar la presencia de sustancias químicas en medios aéreos o acuosos que le otorgan a los organismos capacidades adaptativas extremadamente potentes y útiles frente a muy diversas circunstancias: detectar el alimento, anticipar y prevenir el encuentro con un predador, reconocer la pareja sexual o las propias crías, señalizar el estatus social de los individuos, etcétera (v. caps. 22 y 26).

Así como los fundamentos moleculares de los sistemas químiosensoriales, las estructuras neurales dedicadas al procesamiento de los estímulos químicos son también de aparición y desarrollo evolutivamente precoces, lo que explica algunas peculiaridades de la organización anatómica, histológica y del patrón de conectividad que se señalarán más adelante.

En un ensayo y revisión sobre la importancia del sentido del olfato para los seres humanos en 2004, Gordon M. Shepherd, autor fundamental para la comprensión actual de las bases neurales de este sistema, reflexiona que la evolución humana se ha caracterizado por el ascenso gradual de la visión y la disminución del olfato. Esto se debió, dice refiriendo ciertas teorías, a que el uso de un hábitat arbóreo y la adopción de una postura erguida por los antecesores evolutivos del hombre alejaron la nariz de la tierra, donde abundan variedades de olores. Concluye que, en contraposición a estas ideas previas, algunos estudios recientes de comportamiento sugieren que los primates, incluidos los seres humanos, tienen un excelente sentido del olfato.

> El olfato y el gusto tienen un origen evolutivo temprano y una gran importancia adaptativa, dada que mantienen el potencial de detectar la presencia de sustancias químicas en medios aéreos o acuosos que les otorgan a los organismos capacidades adaptativas extremadamente potentes y útiles frente a muy diversas condiciones y entornos.

El olfato a lo largo de la historia

El filósofo y poeta romano Lucrecio (siglo I a.C.) proponía que los olores se basaban en las distintas formas y tamaños de los odorantes: más adelante se verá lo acertado de esta propuesta. En 1937, Malcolm Dyson propuso la teoría vibratoria del olor, según la cual las características del olor de una molécula están definidas por su frecuencia vibracional. En 1949 R. W. Moncrieff propuso una nueva teoría basada en el concepto de Linus Pauling de que las interacciones moleculares están determinadas por la forma de los reactivos y es recién entonces que la propuesta de Lucrecio pasó a ser una hipótesis planteada en el campo de la ciencia. Poco después, en 1963, John Amoore propuso que los más de mil olores que distinguen los seres humanos están definidos por la combinación de siete olores básicos, así como éstos perciben una gran cantidad de colores sobre la base de la sensibilidad de sólo tres receptores distintos.

Hasta hace pocos años, se podía revisar la bibliografía científica sobre los sentidos químicos muy fácilmente pero, recientemente, el uso de nuevas técnicas y el desarrollo de la biología molecular atrajeron la atención de numerosos investigadores. La identificación de las proteínas receptoras amplió el campo de investigación y las posibilidades de poner a prueba nuevas hipótesis. Estos hallazgos llevaron a Linda Buck y Richard Axel a la obtención del premio Nobel en 2004.

En una revisión histórica y filosófica sobre el tema, Annick Le Guérer conjetura que el estudio del gusto y el olfato pudo haberse retardado por el desprecio de estos sentidos, evidenciado en textos de filósofos tan prestigiosos e influyentes como Platón, Aristóteles, Descartes, Kant, Schopenhauer o Hegel frente a los sentidos más «nobles» como la visión o la audición. Sigmund Freud lo considera en sus escritos como un sentido no apto para la abstracción intelectual y muy vinculado a lo corpóreo y a lo animal de la naturaleza humana. Según Freud, es mejor reprimir lo que este sentido provoca, para alcanzar los aspectos superiores de la condición humana. Una de las pocas excepciones es la defensa que hace Nietzsche, que toma la postura opuesta al alabar su naturaleza animal y primaria, la inmediatez del conocimiento que brinda, que prescinde del raciocinio o el lenguaje. Se verá que actualmente está en curso una importante revisión de estas nociones que han pesado mucho sobre el conocimiento científico de los sentidos químicos y su importancia en el conjunto del aparato cognitivo humano.

Valor afectivo y hedónico del gusto y del olfato

Una característica general de la información sensorial es que el hombre tiende a asignar un valor hedónico (agradable o desagradable) a los estímulos: las imágenes o los sonidos que le resultan placenteros son la base de manifestaciones artísticas como las artes plásticas o la música. Esto se cumple en los sentidos químicos con una peculiar intensidad, provocando potentes respuestas apetitivas o aversivas (v. cap. 21). En particular con el sentido del gusto, y en cierta medida también con el del olfato, se detectan y valoran sustancias que se aceptarán o rechazarán como alimento. También desempeñan un papel muy importante en otras conductas apetitivas como

las sexuales (v. cap. 22). La íntima relación de las estructuras neurales destinadas a procesar la información quimiosensorial con el sistema límbico y sistemas de regulación vegetativa da cuenta, en parte, de esta dimensión de los estímulos químicos.

Importancia económica

Es importante tener presente en el estudio neurocognitivo de los sentidos químicos la importancia de los aromas y sabores tanto para la perfumería como para la industria de la alimentación. Las inversiones en investigación sobre gustos y olores consumen enormes cantidades de dinero en los laboratorios de desarrollo de productos industriales en alimentación y perfumería. Piense el lector solamente en los desarrollos en relación con los edulcorantes bajos en calorías o en la búsqueda de nuevos perfumes. Muchas de las investigaciones de la industria gastronómica para la elaboración industrial de alimentos sobre el gusto y el olfato tienen que ver con sus interacciones con otras modalidades sensoriales, como la visión, y con los aspectos táctiles relacionados con la textura de los alimentos, ya que son aspectos determinantes en las preferencias de los consumidores.

Modelos de estudio

El uso de especies de animales evolutivamente distantes (nematodos, insectos, crustáceos, peces, sapos, ratones, ratas, etc.) permite la comparación filogenética y ha posibilitado una mayor profundidad y unos avances más expeditos en la comprensión de los mecanismos moleculares, las formas de codificación de los olores y sabores y las diferentes adaptaciones anatómicas que han tenido lugar a lo largo de la evolución.

Una característica notable de los sistemas olfatorios es que sus bases genéticas y moleculares y su diseño anatómico (la organización macroarquitectónica y microarquitectónica de sus circuitos, los arreglos sinápticos y las características morfológicas neuronales) son extremadamente similares a través de los distintos *filo* animales (desde los moluscos a los insectos, los crustáceos y los vertebrados). Principios funcionales que se han establecido a partir del estudio de algunos de estos sistemas se han podido trasladar a los otros, ya que los mismos o similares diseños, bases moleculares y circuitos suelen ser la base de similares principios funcionales y neurocomputacionales (aunque hay excepciones).

> El olfato y el gusto presentan conexiones intensas y directas con mecanismos motivacionales, como aquellos que regulan la ingesta y el sexo, con mecanismos emocionales e, incluso, con mecanismos cognitivos, como los mecanismos de aprendizaje y memoria.

NATURALEZA DE LAS SEÑALES QUÍMICAS

Como se indicó en el capítulo 9, conocer la naturaleza fisicoquímica del estímulo es esencial para entender el sistema sensorial. En el caso del olfato y del órgano vomeronasal, se trata de moléculas en suspensión (aisladas o disueltas en gotitas de agua) en el aire inspirado y de sustancias en solución en el caso del gusto (esto es válido para animales terrestres, ya que en el caso de los animales acuáticos los odorantes también son sustancias disueltas en agua).

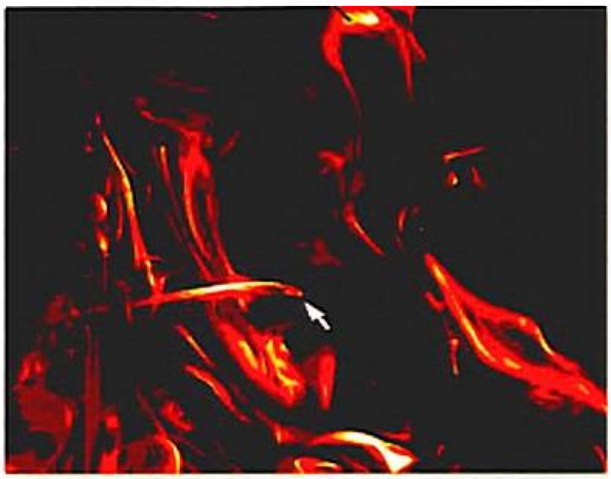


Figura 13-1. Las plumas de olor son muy variables en el espacio y el tiempo. Fotografía de un campo de olor que fluye de derecha a izquierda pasando por la antênula de una langosta (apéndice olfatorio). El olor es un colorante fluorescente iluminado por un haz de láser que penetra la masa de agua en el plano del órgano. Nótense las grandes variaciones de la concentración del odorante en relación con el tamaño del órgano olfatorio, el mechón de sensilas en el extremo distal de la antênula (flecha).

Una característica peculiar de los sentidos químicos es que existen *heterogeneidades* espaciales y temporales de las partículas en suspensión. En aerodinámica e hidrodinámica, a esta mezcla parcial de fluidos con composiciones diferentes se la denomina *pluma*. En la figura 13-1 se observa la fotografía de una pluma olorosa, cuyo odorante es fluorescente, pasando por un apéndice olfatorio de un artrópodo acuático. Se puede apreciar que la concentración del odorante presenta grandes variaciones y, como la respuesta de los receptores varía con la concentración, la señal neural producida en las neuronas receptoras varía continuamente. Aun en una mezcla más homogénea del odorante, siempre existe un gradiente de concentración que decrece a medida que uno se aleja de la fuente emisora. En una revisión de 2008, M. A. Willis, explica cómo estos gradientes pueden ser de gran valor en muchas especies para localizar la fuente del olor (ya sea para aproximarse o para alejarse) y, particularmente, la relación de la fuente odorante y el viento cosa, que los predadores deben saber si quieren tomar a sus presas por sorpresa y las presas para eludir a los predadores.

> Los sistemas sensoriales evolucionaron en general aprovechando al máximo la información que aportan las peculiaridades físicas de los estímulos y, por lo tanto, estas características físicas del estímulo se relacionan con la organización anatómica y funcional del sistema. Los movimientos del animal y las propiedades aerodinámicas de la cavidad nasal influyen significativamente en su relación con el aire inspirado y en el de las partículas en suspensión con los receptores olfatorios.

Los odorantes y el olor

Las sensaciones olfativas se llaman olores. Los estímulos para los olores son compuestos químicos denominados *odorantes*, que interactúan con moléculas receptoras ubicadas en las neuronas receptoras. En los mamíferos éstas se ubican en el epitelio olfatorio, localizado en las cavidades nasales que son parte del aparato respiratorio, por lo cual la actividad olfativa y la respiratoria están íntimamente ligadas.

Jeremy Wolfe advierte, sin embargo, que no todos los productos químicos son odorantes. Un ejemplo es el gas natural (metano) y un subproducto de éste: el monóxido de carbono. Nuestros ancestros evolutivos no tuvieron ninguna razón para detectar estas sustancias que no son peligrosas en las concentraciones en que se encuentran en la naturaleza, pero cuya acumulación en espacios cerrados puede ser letal y, por esta razón, las empresas que comercializan gas le agregan un compuesto (etilmercaptano) que huele a huevos podridos, para que actúe como una señal de advertencia cuando hay una fuga. Tampoco pueden olerse las moléculas que componen el aire que se respira, como el oxígeno y el nitrógeno.

En casi todos los casos, una señal olorosa natural es una mezcla compleja de odorantes (Fig. 13-2) que puede variar en cuanto a las concentraciones de sus componentes. Sólo en animales muy simples la presencia de una única sustancia olorosa puede producir una respuesta conductual. Aunque al principio se creyó que las feromonas estaban constituidas solamente por un compuesto, ahora se sabe que son conjuntos de, al menos, seis sustancias.

Los odorantes pueden ser volátiles (es decir, se difunden en el aire) o viajar disueltos en gotitas de agua. Estas moléculas deben llegar a los *receptores* ubicados en los extremos de las dendritas que, a su vez, están sumergidas en una solución acuosa. Si el odorante es soluble en agua, el paso a través de esta solución acuosa se realiza por simple difusión, y si el odorante es hidrófobo (no es soluble en agua), esta capa de líquido constituirá una barrera infranqueable, sin la mediación de algún mecanismo perirreceptorial.

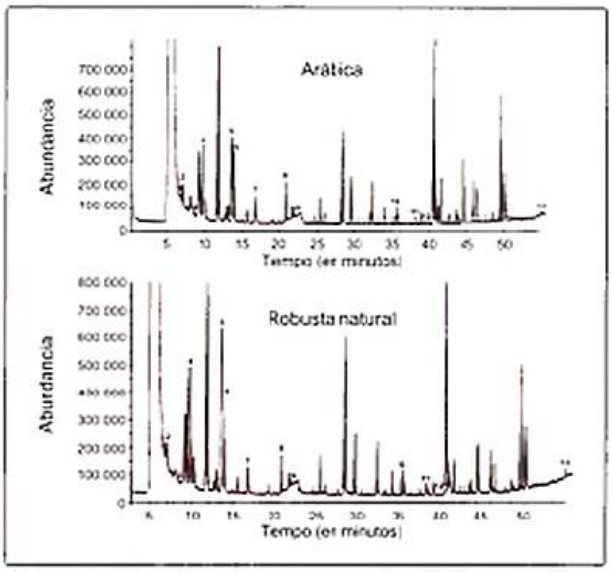


Figura 13-2. Mediante la cromatografía gaseosa es posible evidenciar los diferentes elementos que componen una muestra. Este registro analiza los componentes volátiles de dos variedades de café: arábica y robusta natural. En ordenadas se representa la absorbancia (que indica abundancia), y en abscisas, el tiempo en minutos (que indica movilidad). Los picos indican la presencia de distintos compuestos. Los números codifican compuestos.

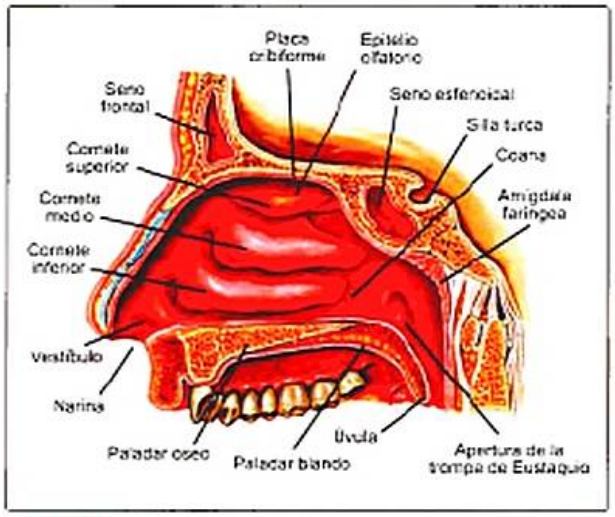


Figura 13-3. Anatomía de la cavidad nasal, estructuras aledañas y sus relaciones. Nótese la ubicación del epitelio olfatorio.

Algunos odorantes se liberan de la comida cuando ésta es masticada o se pone en contacto con la saliva. Estos odorantes llegan desde la boca hasta el epitelio olfatorio a través de las coanas que comunican las cavidades nasales con la faringe. A este fenómeno se lo denomina olfacción retronasal (Fig. 13-3).

> El ser humano no huele con la nariz; lo hace con una capa de células de la porción superior de la cavidad nasal denominada epitelio olfatorio. Las sensaciones olfativas se denominan olores, y los estímulos para éstos son moléculas químicas denominadas odorantes, que interactúan con receptores situados en las neuronas.

Los saborizantes y el gusto

Los *saborizantes* son componentes de los alimentos que contienen información sobre aspectos nutricionales de la comida. De la naturaleza química de estas sustancias dependen los distintos tipos de sabor: azúcares para el sabor dulce, iones cloro y sodio para el salado, iones hidrógeno para el ácido, glutamato monosódico para el umami, y una amplia gama de sustancias para el amargo. Dulce, salado y umami son generalmente los estímulos que representan los productos químicos necesarios para una nutrición adecuada. Éstos incluyen los azúcares para la producción de energía, sodio para mantener el equilibrio iónico, y aminoácidos como fuente para la síntesis de proteínas. Amargo y ácido advierten contra la ingesta de sustancias potencialmente tóxicas o venenosas.

Recientemente se ha sugerido que la grasa podría constituir otra cualidad gustativa primaria. Los mamíferos prefieren alimentos enriquecidos con lípidos: hasta hace poco, esta preferencia por la grasa se suponía debida tan sólo a su textura agradable. Nuevos datos aportados por Chale-Rush et al. en 2007 sugieren que receptores específicos de ácidos grasos y canales iónicos modulados por ácidos grasos se expresan en células receptoras del gusto.

Ubicado en el inicio del tubo digestivo, el sistema gustativo es una pieza clave en los sistemas homeostáticos, ya que opera sobre la ingesta de líquidos y de alimentos. De hecho, el gusto y la alimentación están vinculados en términos de una fuerte conectividad recíproca entre las regiones del cerebro que las controlan. La detección de gustos está fuertemente modulada por la información postingestiva, incluyendo factores neurales y hormonales.

¡ El olfato se combina con el gusto para ayudar a identificar alimentos, para proporcionar, en muchos casos, sensaciones de placer y para advertir acerca de alimentos en mal estado.

Las feromonas y el sistema vomeronasal

El concepto de *feromonas* fue desarrollado originalmente en 1959 por Karlson y Luscher, quienes investigaron el comportamiento de apareamiento en la polilla de seda *Bombyx mori*. De acuerdo con su concepto, las feromonas son «sustancias que se secretan hacia el exterior por un individuo y son recibidas por un segundo individuo de la misma especie, en el que desencadenan una reacción específica, por ejemplo, un comportamiento determinado o un proceso de desarrollo».

Clásicamente las feromonas se dividen en tres clases generales en función de sus efectos funcionales: una de *feromonas disparadoras*, que activan un comportamiento estereotipado, (como la polilla macho siguiendo el rastro de bombykol, una feromona liberada por la hembra para atraerlo), una segunda clase de *feromonas de imprimación*, las cuales provocan un cambio regulatorio o del desarrollo neuroendocrino en el organismo receptor, y una tercera clase de *feromonas de señalización*, que aportan a los miembros de la misma especie informaciones como la identidad o el estado reproductivo de un individuo. Más recientemente se ha propuesto el concepto de una cuarta clase, las *feromonas de modulación*, que modulan las reacciones conductuales o psicológicas a un contexto particular, sin desencadenar comportamientos específicos o pensamientos. Este último tipo de señalización estaría presente y podría desempeñar un papel importante en las relaciones interpersonales, según McClintock et al. (2005).

Los receptores de este sistema también se encuentran ubicados en las fosas nasales. En muchas especies animales, incluyendo la mayoría de los mamíferos, existe el órgano vomeronasal (o sistema olfatorio accesorio), especializado para detectar feromonas. Actualmente se discute si los seres humanos tienen esta especialización anatómica desarrollada; en todo caso, su importancia es menor (v. cap. 22).

¡ Los receptores específicos para feromonas en los seres humanos se encuentran en el epitelio olfatorio.

ANATOMÍA DE LOS APARATOS OLFATORIO Y GUSTATIVO

Todo sistema sensorial tiene un diseño anatómico, producto de la evolución, adaptado para optimizar el proceso de detección de las señales específicas para cada uno de ellos. En el caso del gusto y del olfato, los estímulos son sustancias en suspensión aérea o acuosa que deben entrar en contacto con los receptores moleculares para dar inicio a los procesos moleculares y neuronales de detección, discriminación e identificación del estímulo.

Olfato

Existe gran diversidad en la organización anatómica de los sistemas olfatorios de los distintos animales, pero todos tienen la función común de facilitar el contacto de los elementos químicos que funcionan como estímulos con las células receptoras. En los mamíferos estas células, denominadas *neuronas sensoriales olfativas* se ubican en el *epitelio olfatorio*, localizado en las cavidades nasales. Las cavidades nasales son estructuras bilaterales que comunican con el exterior por la nariz. Los orificios anteriores de entrada a la cavidad nasal se llaman narinas y a través de ellas se ingresa a la primera parte de la cavidad nasal, denominada vestíbulo nasal. A ésta sigue la cavidad nasal propiamente dicha, cubierta por mucosa. El orificio de entrada óseo a la cavidad nasal se denomina abertura piriforme, y los orificios posteriores que comunican la cavidad nasal con la nasofaringe, coanas.

La cavidad nasal posee una forma de sección rectangular, con cuatro paredes y con los orificios de entrada y de salida ya mencionados, y está dividida por el tabique nasal. En la pared lateral se encuentran los cornetes nasales, que están ricamente irrigados y tienen como función calentar, humidificar y direccionar el aire inspirado. Toda la cavidad nasal está cubierta por epitelio respiratorio con cilios que permiten el barrido del moco producido por las glándulas mucosas, que arrastra partículas y agentes patógenos introducidos por acción de la respiración.

› El epitelio olfatorio se ubica cubriendo el cornete nasal superior, el techo nasal y la zona alta del tabique nasal, y tiene una extensión de aproximadamente 5 cm^2. El área de la superficie receptora tiene relación con la sensibilidad del sistema y con la importancia de éste para la especie. Las células que componen el epitelio respiratorio son de tres tipos: *a)* las células ciliadas (que son las células receptoras sensoriales), *b)* las células caliciformes y *c)* las células basales, entre las que se encuentran células madre olfativas que tienen como función regenerar las neuronas sensoriales olfativas.

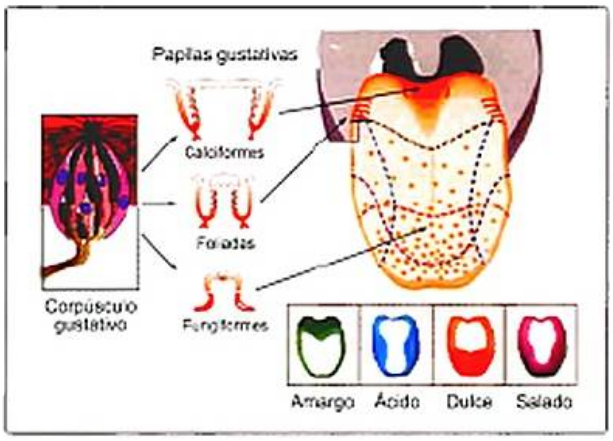


Figura 13-4. Sistema gustativo humano. Arriba, en el centro, se muestran los distintos tipos de papilas gustativas (caliciformes, foliadas y fungiformes) y cómo se ubican en ellas los corpúsculos gustativos cuyo esquema se muestra en el recuadro de la izquierda. A la derecha, arriba, se muestra un esquema de la lengua en el que se representan los territorios de distribución de los distintos tipos de papilas, así como las regiones de predominancia en la detección de cuatro de los sabores: amargo, ácido, dulce y salado. Los receptores para el umami parecen no estar restringidos a una región en particular.

Gusto

Los receptores gustativos son células ciliadas que se encuentran formando parte de las *papilas gustativas*, distribuidas fundamentalmente en la lengua. Las papilas contienen los *corpúsculos gustativos* que, a su vez, contienen cerca de 15 receptores gustativos. Las papilas gustativas se agrupan en tres tipos de estructuras: *a)* caliciformes, ubicadas a lo largo de dos arcos simétricos en la región posterior de la superficie de la lengua, formadas por cerca de nueve estructuras en forma de copa, que contienen cientos de corpúsculos gustativos; *b)* foliadas, que residen a los lados del tercio posterior de la lengua, y contienen cientos de corpúsculos gustativos, y *c)* fungiformes, dispersas en los dos tercios anteriores de la lengua, cada una de las cuales alberga entre 10 y 15 corpúsculos gustativos. También se encuentran receptores gustativos en el epitelio plano del paladar blando y la faringe. En la parte superior de la lengua se encuentran corpúsculos gustativos aislados (Fig. 13-4).

Los receptores gustativos tienen una vida media de 10 días y son remplazados por otros generados por las células madre que se ubican en la base del corpúsculo.

Clásicamente se consideraba que el sabor amargo se detecta en la zona posterior de la lengua; los sabores dulce y salado, en la zona anterior, y el sabor ácido y el sabor umami, en los laterales y en la zona intermedia de este órgano; sin embargo, estudios más recientes parecen indicar que la distribución de los receptores es más uniforme.

PROCESOS PRERRECEPTORIALES

Como en los demás sistemas sensoriales, el estímulo es preacondicionado por procesos prerreceptoriales para mejorar la captación de la señal biológicamente significativa y adecuarla a las propiedades de las neuronas receptoras.

Procesos mecánicos

La frecuencia de descarga de las células receptoras aumenta al aumentar la concentración del odorante a partir del mínimo detectable, llamado umbral, hasta un máximo para el cual la respuesta satura: éste es el intervalo de sensibilidad de la célula. A diferencia de lo que sucede en otros sistemas sensoriales (como la visión y la audición), este intervalo es muy pequeño: la respuesta satura para concentraciones de aproximadamente 10 veces el umbral. Por otro lado, las células quimiorreceptoras adaptan muy rápido y casi completamente. Para prevenir tanto la saturación como la adaptación se puede limitar el tiempo de exposición al estímulo, haciendo un muestreo intermitente. Dada la naturaleza cambiante de la pluma olfativa (o del contenido de la cavidad bucal), este muestreo intermitente permite, además, tener «imágenes» sensoriales sucesivas, capturando así la dinámica del estímulo. El ejemplo más conocido y notorio de muestreo intermitente activo es el olfateo de los mamíferos, que optimiza la percepción del olor tanto en animales como en seres humanos.

Para la percepción gustativa el preprocesamiento mecánico es la masticación. La masticación es el proceso por el cual el alimento es triturado y molido por los dientes. Es el primer paso de la digestión y aumenta la superficie de los alimentos para permitir que sean más eficientemente atacados por las enzimas y, al mismo tiempo, facilita la exposición de los componentes del alimento a los distintos sensores de sabor ubicados en distintos lugares de la lengua y otras partes de la cavidad bucal. Durante el proceso de la masticación, la comida se coloca entre los dientes para ser molida por el movimiento de la mejilla y de la lengua. Con la masticación la comida se hace más suave, se adapta en temperatura y las enzimas de la saliva comienzan a descomponer los hidratos de carbono en el alimento. En el proceso de trituración también son estimulados los distintos receptores táctiles y térmicos, incluyendo los de estiramiento de los músculos de la masticación, lo que contribuye a la percepción de la textura del alimento, que es una dimensión extremadamente importante de la percepción gustativa, como se analizará más adelante. Durante el proceso de masticación componentes del alimento se volatilizan y pasan al aire que accede a la cavidad nasal por las coanas, dando base a la olfacción retronasal.

Procesos bioquímicos

Los extremos de las dendritas de las células quimiorreceptoras se encuentran inmersas en una fina capa de moco que, a su vez, contacta con el medio ambiente. Esto es esencial en animales de vida aérea, en los que la desecación de sus mucosas constituye un peligro, pero también existe un compartimento «protector» en animales acuáticos. La composición del líquido que baña las células receptoras es regulada por el organismo y contiene enzimas, tampones, y otras moléculas que pueden modificar la señal química. Son especialmente importantes las proteínas ligadas a odorantes (*odorant binding proteins*, OBP), que son pequeñas proteínas diméricas solubles, que ligan odorantes hidrófobos. Las OBP han sido caracterizadas molecularmente en la mayoría de los

animales terrestres, incluyendo los seres humanos. Pelosi mostró en 1996 que, además de transportar las sustancias hidrófobas a través del medio acuoso perirreceptorial, también actúan como filtros moleculares que facilitan el acceso del estímulo a los receptores.

Aparentemente, las OBP de vertebrados tienen un origen evolutivo común y están altamente preservadas, lo que indica la importancia de estas proteínas. Las propiedades moleculares comunes y la aparición de OBP en una gama filogenéticamente tan diversa (la de los animales terrestres) sugieren que desempeñaron un papel importante en la evolución del olfato durante la transición de la vida marítima a la aérea. Las OBP en la polilla y la rata no son homólogas, lo que sugiere que las propiedades moleculares comunes en estos animales se produjeron por evolución convergente,[1] para los vertebrados –por un lado– y para los invertebrados, por el otro. Esto indica que elementos esenciales de la quimiorrecepción son suficientemente poderosos para hacer que la evolución independiente de dos grupos de animales produzca resultados similares. En un trabajo de 2001, Pelosi informó que una familia diferente de proteínas de unión a feromonas (*pheromone binding proteins*, PBP) ayuda a poner en contacto compuestos volátiles de feromonas con células receptoras.

El líquido que baña al receptor también contiene muchas enzimas catabólicas que podrían degradar las diversas clases de sustancias odoríferas, cumpliendo un papel protector y limitando el tiempo de exposición al estímulo.

> En el caso de los sentidos químicos, los procesos prerreceptoriales son tanto mecánicos como bioquímicos y modulan o filtran la señal química que llega al sitio de recepción y transducción.

TRANSDUCCIÓN

Como se ha visto a lo largo de los capítulos anteriores, cada receptor sensorial puede responder a un estrecho intervalo de valores de un tipo específico de energía: es lo que se denomina el estímulo adecuado para cada receptor. Lo primero que se debe tener presente es que el receptor sensorial puede ser una célula no neuronal especializada (en el caso de los sentidos químicos, las células de los botones gustativos) o una neurona sensorial (en el caso de los sentidos químicos, las células receptoras olfatorias). Tanto si la estimulación sensorial incide directamente sobre una neurona sensorial como si incide sobre una célula especializada no neuronal, el efecto de la estimulación generará una modificación de potencial eléctrico similar al que sucede en las neuronas postsinápticas cuando la presináptica libera el neurotransmisor (v. cap. 2).

El denominador común de la transducción sensorial es un cambio en la permeabilidad de membrana de la célula receptora producido por la energía del estímulo sensorial, de manera que el efecto del estímulo modifica el potencial de membrana del receptor y, en última instancia, genera potenciales de acción en las neuronas aferentes que llevan información hacia el sistema nervioso central (SNC). Por consiguiente, puede decirse que la transducción comienza con una modificación en el potencial de reposo generada en un receptor sensorial por la energía de un estímulo determinado. Esta modificación en el potencial suele ser una despolarización graduada (a excepción de los fotorreceptores de la retina, en los que se da una hiperpolarización, v. cap. 10). En el caso de que la célula receptora sea de tipo neuronal, si el cambio eléctrico en el potencial llega al umbral de excitación, se generará un potencial de acción en su axón. En el caso de que la célula receptora sea especializada (no neural), la modificación del potencial necesitará afectar al potencial de membrana de la neurona sensorial con la que establece sinapsis, para que la información se transmita hacia el SNC.

Los mecanismos subyacentes a la transducción sensorial son bastante complejos y diferenciales para cada tipo de receptor sensorial. Se analizará con detalle lo que sucede en el caso de los sentidos químicos.

Olfato

La transducción se realiza en las neuronas sensoriales olfativas del epitelio nasal, que son neuronas bipolares. En un extremo presentan una única dendrita que se proyecta hacia la superficie y se expande en una protuberancia de la que salen varias cilias; en el otro extremo, un fino axón, atravesando la placa cribiforme, se proyecta hacia las estructuras denominadas glomérulos en el bulbo olfatorio, en el SNC (Fig. 13-5). En este sistema las células receptoras son a la vez las neuronas que inician la vía olfativa. No existen células intermediarias, especializadas en la transducción, como sucede en otros sistemas sensoriales.

Los odorantes actúan sobre receptores olfatorios ubicados en la membrana de los cilios (v. esquema en Fig. 13-5). Las neuronas sensoriales olfativas responden al odorante, a través de una cadena de señalización sensorial, generando corrientes despolarizantes que producen la descarga de espigas.

Receptores

En 1991, los biólogos moleculares Linda Buck y Richard Axel demostraron que el genoma de los mamíferos contiene

Figura 13-5. Sistema olfatorio humano. 1: bulbo olfatorio; 2: células mitrales; 3: hueso; 4: epitelio nasal; 5: glomérulo; 6: células receptoras ciliadas.

[1] Evolución convergente es la evolución de rasgos similares en linajes no relacionados. La causa esencial de convergencia es usualmente la similitud de entornos que seleccionan para rasgos semejantes en parejas que ocupan el mismo nicho ecológico.

unos 1.000 genes diferentes para los receptores olfatorios. Cada uno de estos genes codifica un solo tipo de receptor olfatorio. Todos los mamíferos parecen tener más o menos el mismo juego de 1.000 genes, pero una proporción variable de los genes en las diferentes especies son *seudogenes*, es decir, las proteínas codificadas por ellos nunca se transcriben. En perros y ratones el 20 % son seudogenes, y en los seres humanos la proporción está en el 60-70 %, por lo que restan aproximadamente unos 400 genes activos para codificar los receptores olfatorios.

En los seres humanos se identificaron dos genes codificantes para receptores de feromonas, mientras que en ratones y ratas hay más de 100, y en perros, dos. La cantidad de genes que codifican para la generación de tipos diferentes de sensibilidades sensoriales es importante porque indica la riqueza y tal vez la importancia de esa modalidad para la especie. De acuerdo con esta idea, el olfato sería más importante para ratones, ratas y perros que para los seres humanos y la comunicación mediante feromonas sería más importante para ratas y ratones que para perros y seres humanos.

Aparentemente, cada neurona en el epitelio olfatorio de mamíferos expresa sólo un alelo de los 400 o más genes de la familia. El mecanismo que garantiza la expresión de sólo uno de los receptores olfatorios en cada neurona sensorial olfatoria aún no está claro, aunque puede ser que una vez que un gen del receptor es expresado, inhiba la expresión de los otros.

Cadena de señalización sensorial

Los odorantes actúan sobre las células receptoras uniéndose a receptores proteicos denominados receptores acoplados a proteína G (*G protein coupled receptors*, GPCR) como los que se encuentran en numerosos procesos de neurotransmisión y fototransducción (como la rodopsina). A partir de la unión del odorante con los GPCR, se inicia una cadena de señalización. La recepción de feromonas es similar, pero los GPCR son de familias distintas de los que participan en el olfato. En el gusto, algunas sustancias actúan a través de GPCR y otras actúan directamente sobre canales iónicos (receptores ionotrópicos).

Esta cadena de reacciones químicas culmina con la apertura de canales iónicos, la despolarización de la célula y la generación de potenciales de acción que se transmitirán hacia el bulbo olfatorio. La figura 13-6 muestra la cascada de señalización celular implicada en la transducción quimiosensorial en el olfato de vertebrados. Las moléculas odorantes se unen al receptor GPCR (R en Fig. 13-6), para activar una adenilciclasa que produce un aumento de los niveles intracelulares de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) (segundo mensajero), a partir de adenosinmonofosfato (AMP) y usando energía proveniente de adenosintrifosfato (ATP). El AMPc abre canales permeables al calcio y al sodio, despolarizando la célula. El aumento de la concentración de calcio intracelular activa canales de cloro; éste tiende a salir, debido a que en las dendritas de las neuronas olfatorias la concentración de cloro es muy alta, despolarizando aún más la célula. Cada paso de esta cadena amplifica la señal, ya que cada segundo mensajero actúa sobre muchas moléculas, lo que brinda al sistema gran sensibilidad. La figura 13-6 muestra también vías de regulación de

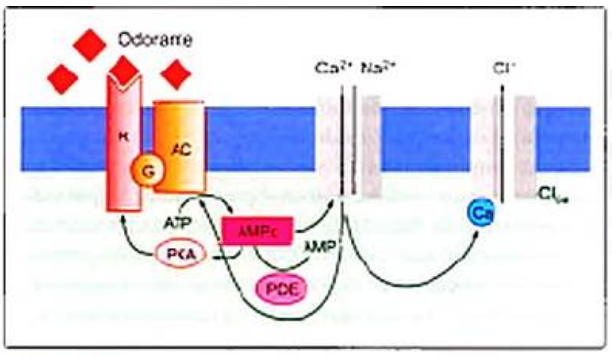


Figura 13-6. Cascada de señalización en vertebrados. Los odorantes se fijan a la proteína receptora (R), acoplada a una proteína G (G). Ésta activa a la adenilciclasa tipo III (AC), aumentando la concentración de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), que a su vez aumenta la permeabilidad de un canal de cationes, que permite la entrada de calcio y sodio. El Ca^{2+}, entre otras acciones, abre un canal de cloro (ClCa). Se muestran además otros mecanismos regulatorios. PDE: fosfodiesterasa; PKA: proteína-cinasa A.

este esquema central que limitan el proceso. En algunos sistemas, como en la transducción en invertebrados y en las células del receptor vomeronasal, parece ser que el segundo mensajero es inositoltrifosfato (IP_3), en lugar de AMPc.

Codificación de los olores

La teoría bioquímica más aceptada, propuesta por primera vez en 1963 en su forma moderna por el científico británico John Amoore, se basa en la correspondencia entre las formas moleculares de los odorantes y los receptores olfatorios. Se la conoce como la *teoría de la forma* o estereoquímica y se basa en que las moléculas odorantes tienen diferentes formas que se corresponden o «encajan» en las diferentes formas de los receptores olfatorios. De la mayor o menor activación de los distintos receptores olfatorios por aspectos estructurales de las moléculas odorantes dependerá cuál será el conjunto de neuronas sensoriales olfativas que responda. Como se verá más adelante, todas las neuronas sensoriales olfativas que expresan un mismo tipo de receptor convergen en los mismos glomérulos del bulbo olfatorio y cada glomérulo recibe aferencias de una única clase de neuronas sensoriales olfativas; por lo tanto, el odorante determinará cuáles glomérulos se activen. Cuando se inhala un olor determinado se genera un patrón espacial particular de activación de los glomérulos, y las diferencias en estos patrones espaciales son la base para la codificación de los olores que el ser humano percibe, como señalan Leon y Johnson en una revisión de 2003. Diferentes patrones son provocados por la percepción de la vainilla, la naranja o una rosa y tales patrones, producidos frente a esos olores específicos, son muy constantes en las distintas personas. Esto es lo que se conoce como teoría combinatoria de la codificación olfatoria (Recuadro 13-1).

Gusto

Las células receptoras de los corpúsculos gustativos, ubicadas en las papilas (Fig. 13-8) y responsables de la transducción

Recuadro 13-1. Modelo combinatorio de codificación olfatoria

La codificación del olor se basa en patrones singulares de actividad de las células mitrales. Cada odorante puede unirse a múltiples receptores olfatorios y cada receptor olfatorio se puede unir a múltiples odorantes, como se representa en la figura 13-7 A. Neuronas receptoras olfatorias que expresan el mismo receptor olfatorio proyectan al mismo glomérulo en el bulbo olfatorio, y cada célula mitral proyecta a un glomérulo, constituyendo un sistema central de indentificación de odorantes.

El ser humano puede discriminar miles de olores; sin embargo, el código genético contiene sólo unos 400 genes funcionales que codifican receptores. Para entender la solución a este problema puede pensarse en la visión, en la cual con sólo tres pigmentos, codificados por tres genes, el individuo puede diferenciar miles de colores diferentes. Cada tipo de receptor olfatorio responde solamente a la estructura de ciertas moléculas, pero las moléculas -en general- tienen características estructurales que estimulan varios receptores diferentes, como lo muestra la figura 13-7 A. Por lo tanto, se activa un conjunto diferente de receptores cuando se percibe olor a chocolate u olor a rosas. Al igual que con la detección de colores, los distintos olores se detectan considerando el patrón de actividad a través de diversos tipos de receptores. La concentración del odorante determina el grado de activación de los receptores, como lo muestran las curvas de activación en la gráfica de la figura 13-7 B. A su vez, cada receptor tiene una curva de afinidad y un intervalo diferente para cada odorante, como también se muestra en la figura 13-7 B. Esto significa que con concentraciones débiles o fuertes de un olor, el patrón de activación de receptores va a ser distinto y, por lo tanto, el olor percibido no va a ser el mismo (Fig. 13-7 B, líneas punteadas en la grafica). El tiempo de activación del receptor olfatorio es también importante, ya que un olor que activa varios receptores lo hace en un orden temporal específico, en función de la cinética de las reacciones. Otro olor puede estimular los mismos receptores pero en un orden diferente, y esta diferencia puede llevar a la percepción de un olor distinto.

Del mismo modo que rara vez se escuchan tonos puros fuera de los experimentos de percepción auditiva, rara vez uno se encuentra con olores puros fuera de un laboratorio de percepción olfativa. Casi todos los estímulos olfatorios que se encuentran en el mundo real son mezclas, como los

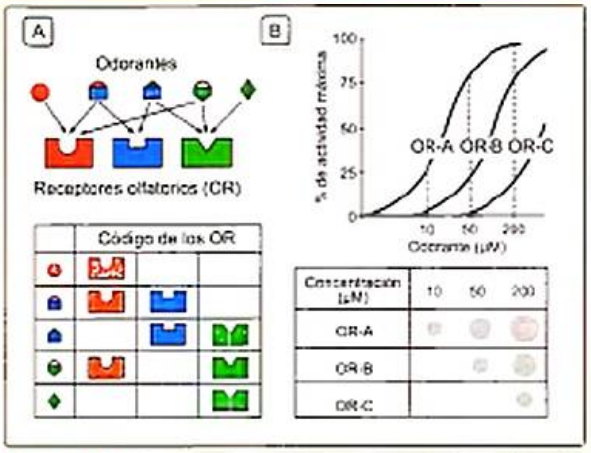


Figura 13-7. Esquema del modelo combinatorio de codificación del olor. **A)** Se muestra cómo distintos odorantes, de acuerdo con sus complejas características morfológicas moleculares, pueden activar distintos receptores. Cada odorante va a activar un conjunto definido de receptores, como lo muestran las filas de la tabla. **B)** Se muestra que cada odorante puede tener una curva de afinidad diferente con cada receptor, por lo que en una concentración dada, por ejemplo 50 μM, va a activar mucho al receptor A (OR-A), un poco al B (OR-B) y prácticamente nada al C (OR-C), lo cual se representa con el tamaño de los círculos grises en la tabla de abajo.

miles de moléculas diferentes que componen el olor a rosas que emana del jardín o el aroma de un café particular. Para procesar los componentes de una mezcla de olor hay dos posibilidades principales: el análisis o la síntesis. Las mezclas auditivas son el ejemplo clásico de análisis: una nota alta y una nota baja tocadas simultáneamente en un piano pueden ser analizadas y percibidas por separado. Las mezclas de color son el ejemplo clásico de síntesis: si se mezclan luz roja y verde, se verá el color amarillo; el rojo y el verde no pueden ser analizados, ya que las dos luces se han sintetizado en otra cosa. A pesar de que el hombre es capaz de discriminar miles de olores diferentes, las mezclas son percibidas (sintetizadas) como totalidades unitarias.

primaria de las señales del gusto, están en contacto directo con las soluciones de la cavidad oral a través de microvellosidades en el extremo apical de las células. Están en contacto con el contenido de la cavidad oral a través de una pequeña apertura (de aproximadamente 20 mm), el poro gustativo, que restringe el flujo al interior del corpúsculo, protegiendo la integridad de las células receptoras.

Receptores y transducción

Se pueden distinguir tres tipos de células receptoras gustativas, en función de criterios morfológicos y funcionales. Las células oscuras o tipo I son alrededor del 50 % de las células en un corpúsculo gustativo. Tienen una función de apoyo, y es probable que no participen directamente en la transducción. Las membranas de estas células se envuelven alrededor de otras células de manera similar a las células gliales y expresan transportadores y enzimas para la absorción y la inactivación de los transmisores. Las células claras o tipo II constituyen aproximadamente el 30 % de las células en un corpúsculo gustativo. Estas células expresan los receptores del gusto y señalizan los estímulos amargo, dulce y umami. Las células intermedias o tipo III representan alrededor del 20 % de las células en los corpúsculos y parecen ser los transductores del sabor agrio (ácido). Estas células forman sinapsis con fibras nerviosas aferentes.

Las sales (fundamentalmente de Na^+) y ácidos (protones, H^+) actúan directamente sobre canales iónicos apicales, mientras que los estímulos más complejos, como azúcares y alcaloides, se unen a GPCR y activan un segundo mensajero in-

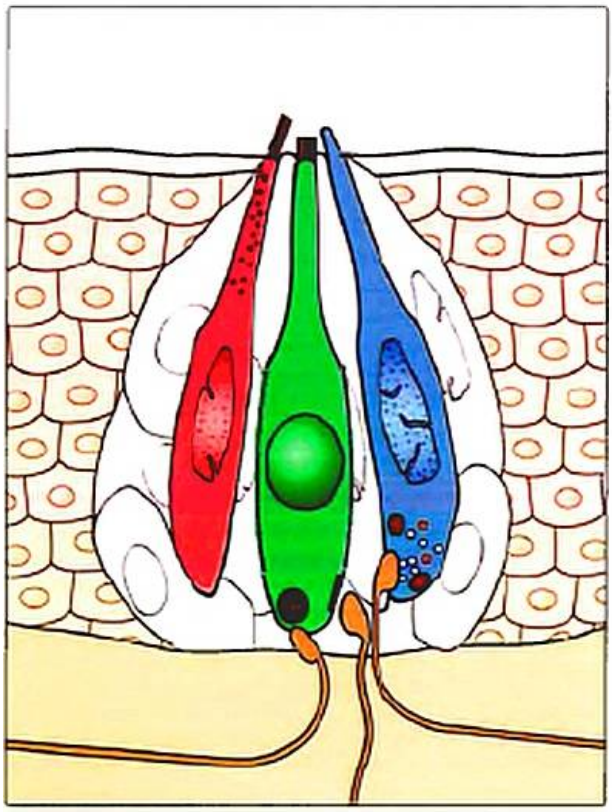


Figura 13-8. Diagrama de un corpúsculo gustativo. Éste presenta células tipo I (en rojo), tipo II (en verde) y tipo III (en azul).

tracelular a través de una cascada de señalización similar a la del olfato. El segundo mensajero es AMPc para azúcares e IP_3 para edulcorantes sintéticos; ambos abren canales de sodio. En todos los casos, la transducción produce una despolarización de la membrana y la iniciación de potenciales de acción que pueden ser cortos o relativamente largos.

En mamíferos cada célula receptora de sabor amargo expresa varios de los 30 miembros de la familia de receptores, aunque el patrón de expresión parece no ser homogéneo, según un trabajo de Behrens et al. de 2007. Estos receptores son sensibles al efecto de varias sustancias (sus acciones se suman a nivel de las células receptoras) que de manera no específica codifican el sabor amargo. Hay muchas sustancias que producen un gusto particular que interactúan a nivel de la célula receptora. Como hay muchas combinaciones de estas sustancias que son capaces de estimular a la célula receptora, su actividad no identifica a una en particular sino a una gama de ellas. Esto es eficiente, ya que pocos tipos celulares alcanzan para detectar una amplia gama de productos químicos, pero tiene el inconveniente de que la discriminación entre los diferentes ligandos y, consecuentemente, la identificación de la comida puede ser imposible sin el aporte adicional de otras modalidades quimiosensoriales, como el olfato.

En los corpúsculos gustativos, las células se encuentran en estrecha aposición entre sí. Esta organización puede desempeñar un papel esencial en la comunicación de célula a célula. En los anfibios hay uniones estrechas que permiten la propagación de corrientes y de pequeñas moléculas entre células vecinas. En los mamíferos han sido encontrados –en las células de los corpúsculos gustativos– agentes bioactivos y sus receptores (serotonina, noradrenalina, neuropéptidos, somatostatina, acetilcolina, glutamato, etc.), que permitirían la comunicación intercelular.

Codificación

Existen dos teorías principales de la codificación del gusto: la de línea etiquetada y la del patrón de actividad. De acuerdo con la teoría de línea etiquetada, un grupo específico de neuronas comunica la información para obtener un sabor particular: salado, dulce, amargo, agrio o umami. De acuerdo con esta teoría, una reducción en la descarga de un subgrupo (p. ej., de las neuronas que responden mejor a la sacarosa) codifica una reducción del sabor dulce. De acuerdo con la teoría del patrón de actividad, toda la población de neuronas participa en la codificación de todos los gustos, pero es la tasa relativa de descarga de las distintas subpoblaciones la que informa sobre el gusto resultante. En el ejemplo anterior, una reducción en la respuesta de las neuronas que responden preferentemente a la sacarosa codifica tanto una reducción de la dulzura como un aumento de algunos de los otros gustos. Aún no se ha podido determinar de manera inequívoca si en la corteza gustativa hay una organización en regiones correspondientes a cada gusto.

> ¡ Los mecanismos de transducción, que convierten las señales externas específicas en el lenguaje electroquímico del sistema nervioso, son diversos en los sentidos químicos, ya que van desde sofisticadas cascadas de segundos mensajeros a sensores simples de concentraciones iónicas. Las señales olfativas y gustativas captadas por receptores que actúan por mecanismos mediados por segundos mensajeros presentan aspectos comunes.

VÍAS, ÁREAS CORTICALES Y PROCESAMIENTO

La experiencia sensorial es el producto de la interacción entre la activación de las neuronas receptoras por los estímulos y la actividad de las redes neurales de las áreas cerebrales que los procesan. Es tan importante la actividad de las neuronas que procesan el estímulo en forma específica, como la de aquellas que la integran con las demás modalidades sensoriales, memorias y motivaciones.

En el caso de los sistemas quimiosensoriales, el problema que ha de ser resuelto por el cerebro es llegar a una representación razonablemente estable de estímulos que son complejos y variables, mezclas de muchos componentes. El sistema debe ser capaz de aprender los patrones específicos de activación de receptores que hacen que cada olor informe sobre un objeto en particular (p. ej., una rosa o café). El cerebro debe formar representaciones únicas incluso cuando el olor o el gusto sean ligeramente diferentes de los aprendidos originalmente (recuperación a partir de patrones parciales), almacenar estas representaciones y ser capaz de identificarlas (memoria). La detección, la discriminación y la identificación son

componentes de este proceso, así como la asignación de valor al estímulo.

A continuación se examinarán las vías y las estructuras neurales que procesan las sensaciones olfativas y gustativas.

Vía olfativa

La vía olfativa difiere de las vías de otros sentidos en tres aspectos importantes:

- La vía olfativa proyecta ipsilateralmente desde la periferia hasta la corteza olfativa primaria (en todas las demás vías sensoriales hay, en algún nivel, decusación). Este arreglo inusual podría tener consecuencias funcionales, ya que el flujo aéreo por las dos cavidades nasales no es igual.
- La vía olfativa no pasa por el tálamo, aunque el tálamo participa en numerosas conexiones corticocorticales del sistema olfatorio.
- Existe una superposición estructural importante entre las regiones relacionadas con el olfato y las dedicadas al procesamiento emocional.

Respecto a esta última peculiaridad, es interesante, como se ha señalado, notar que los olores parecen tener una inusual capacidad para evocar recuerdos autobiográficos muy vivos en cuanto a sus contenidos emocionales (v. cap. 25). Para muchas especies animales, los estímulos olorosos son el principal motivador de casi todos los aspectos de su comportamiento: vínculo materno, reconocimiento de parentesco, búsqueda y detección de los alimentos, selección de pareja, evitación de depredadores, marcaje de territorio (v. cap. 22). La manifestación de estos comportamientos se basa en la coordinación de aspectos hormonales, viscerales, neurovegetativos y emocionales, y de estados mnemónicos, que están, precisamente, bajo el control de las estructuras olfativas primarias y secundarias: la amígdala, la corteza entorrinal, la corteza orbitofrontal, el cuerpo estriado, el hipotálamo y el hipocampo. El cerebro humano ha cooptado este mismo conjunto de estructuras para promover reacciones emocionales y motivadoras del comportamiento, activadas no sólo por señales olfativas, sino también por una serie de otros reforzadores secundarios (p. ej., el dinero) que han adquirido relevancia biológica a través del aprendizaje y la experiencia. Los mismos sistemas neuronales parecen estar involucrados tanto en la expresión del comportamiento motivado como en la formación de nuevas asociaciones entre estímulo y reforzador (v. cap. 21).

Bulbo olfatorio

En los seres humanos, el bulbo olfatorio está en la parte anterior e inferior del cerebro, apoyado en la placa cribiforme del hueso etmoides y protegido por ella, que lo separa del epitelio olfatorio. Está atravesado por los axones de los nervios olfatorios que en conjunto constituyen el primer par craneal. El bulbo olfatorio tiene una estructura celular en cinco capas, que desde la superficie hacia el centro son: capa glomerular, capa plexiforme externa, capa de las células mitrales, capa plexiforme y capa de las células granulares. El bulbo olfatorio es una estructura peculiar, con numerosas propiedades particularmente interesantes, como su capacidad regenerativa a lo largo de la vida, por lo cual es un modelo electivo para el estudio de la neurogénesis en adultos.

> El bulbo olfatorio fue estudiado en detalle por Gordon Shepherd et al., quienes efectúan una estupenda revisión de sus propiedades estructurales y funcionales en el capítulo sobre bulbo olfatorio del libro *The synaptic organization of the brain*.

El bulbo olfatorio recibe aproximadamente 10.000.000 aferentes y contiene 6.000 glomérulos, por lo que cada glomérulo se forma por la convergencia de más de 1.500 aferentes olfativas. Como se mencionó anteriormente, cada aferente contiene un solo tipo de los 400 receptores que se expresan en los seres humanos. Entonces, cada tipo de receptor será codificado por alrededor de 15 glomérulos, como promedio.

En los glomérulos las aferentes hacen sinapsis excitatorias con dos tipos principales de neuronas: mitrales y células en penacho *(tufted)*, que son las células que conectan el bulbo con la corteza olfativa. Las células mitrales tienen una dendrita principal (larga y gruesa), con abundantes prolongaciones ubicadas en el glomérulo. El tronco de esta dendrita va desde el glomérulo hasta el soma, ubicado en la capa de las células mitrales. En esta capa, otras dendritas salen del soma de las células mitrales en dirección perpendicular a la de la dendrita principal. Las células en penacho tienen la dendrita principal más corta y, por lo tanto, su soma se encuentra en un plano distinto al de los somas de las células mitrales.

Entre los numerosos tipos de células intrínsecas del bulbo, dos de ellas son las principales: las células periglomerulares y las células granulares. Las periglomerulares son células pequeñas, con dendritas arborizadas en el glomérulo y con un axón que se extiende a regiones cercanas. Las granulares, ubicadas cerca de los somas de las células mitrales, son también pequeñas y carecen de axón. Son las únicas neuronas ubicadas adecuadamente para ser responsables de la inhibición lateral que presentan las células mitrales.

> Wilfrid Rall, en colaboración con Shepherd, en un trabajo de modelación matemática y computacional basado en datos experimentales en 1966, y luego Shepherd en 1971, en un trabajo experimental, mostraron que las dendritas de las células mitrales y glomerulares, en un arreglo estructural inusual, establecen un estrecho contacto con sinapsis recíprocas dendrodendríticas en el cual las células mitrales excitan a las granulares que, a su vez, inhiben a las mismas células mitrales que las excitan.

Además, el bulbo olfatorio recibe aferencias (retroalimentación) de centros superiores, que regulan su funcionamiento y permiten que la entrada sensorial sea influida por el procesamiento cortical (influencias *top-down*). Los axones de las células mitrales (y en penacho) proyectan a la corteza olfativa anterior, la corteza piriforme, el tubérculo olfatorio, la amígdala y la corteza entorrinal. La corteza olfativa anterior fue

denominada también núcleo olfatorio anterior, aunque su estructura corresponde a una corteza sencilla.

El bulbo olfatorio contribuye a discriminar entre los olores, aumentar la sensibilidad de detección filtrando olores de fondo para mejorar la transmisión de un olor en particular y, mediante las influencias *top-down*, permite que áreas del cerebro implicadas en la activación y la atención modifiquen la detección o la discriminación de los olores.

Procesamiento cortical

Desde hace más de 100 años se sabe que el lóbulo temporal contribuye a la experiencia del olfato en los seres humanos, como recuerdan West y Doty en su revisión de 1995. Hughlings-Jackson y Beevor y Stewart describieron la aparición de auras olfativas en pacientes con ciertos tipos de epilepsia y atribuyeron este fenómeno a descargas en el lóbulo temporal medial. Medio siglo más tarde, Penfield y Jasper descubrieron que la estimulación eléctrica central del bulbo olfatorio, el *uncus*, o extremo anterior de la circunvolución que rodea al hipocampo, y la amígdala, en pacientes despiertos, podía evocar impresiones olfativas, con frecuencia descritas como olores desagradables o «quemantes». Más recientemente, los estudios de lesiones focales han puesto de relieve la importancia del lóbulo temporal medio y de la corteza orbitofrontal en la percepción olfativa humana.

La corteza olfativa sintetiza las características de los olores extraídas en la periferia y refinadas por el bulbo olfatorio para generar la percepción de objetos olfatorios discretos y singulares.

Cortezas olfativas primarias

Los odorantes evocan inicialmente respuestas en las neuronas de primer orden en la mucosa nasal, las que son llevadas hacia el bulbo olfatorio, donde los axones sensoriales entran en contacto con las dendritas de las neuronas de segundo orden (células mitrales y en penacho) dentro de los glomérulos. Los axones de las células mitrales y en penacho de cada bulbo se unen para formar el tracto olfatorio, uno a cada lado. Esta estructura transmite la información olfativa ipsilateralmente a un amplio número de áreas del cerebro dentro de la superficie orbital del lóbulo frontal y la superficie dorsomedial del lóbulo temporal (Fig. 13-9). En conjunto, estos sitios de proyección constituyen lo que podríamos denominar *corteza olfativa primaria*, constituida por todas las regiones del cerebro que reciben aporte directo del bulbo olfatorio.

Estas regiones tienen una estructura similar: las neuronas principales son piramidales, con una dendrita apical y numerosas dendritas basales. Cada célula mitral hace sinapsis con gran número de neuronas piramidales a través de fibras que llegan por la capa más superficial. Estas sinapsis se realizan en los extremos distales de las dendritas apicales. Hay diversos tipos de circuitos inhibitorios complejos, que involucran neuronas GABA-érgicas.

Las proyecciones que surgen de cada una de estas estructuras olfativas primarias convergen en la corteza orbitofrontal, la ínsula agranular, otros subnúcleos de la amígdala, del tálamo, del hipotálamo, de los ganglios basales y del hipocampo. En conjunto, esta compleja red de conexiones proporciona la base para la regulación de los comportamientos guiados por el olor: la alimentación, las emociones, los estados neurovegetativos y la memoria.

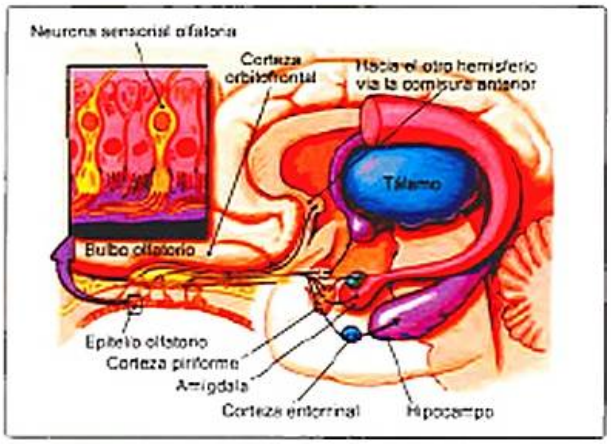


Figura 13-9. Representación esquemática de la vía del olfato, partiendo del epitelio olfatorio, pasando por el bulbo olfatorio, y distribuyéndose luego en las distintas áreas olfativas primarias.

La corteza piriforme es el principal destino de las proyecciones del bulbo olfatorio. Es la más grande de las áreas olfatorias centrales y se extiende a través de la unión entre los lóbulos frontal y temporal, lo cual define dos subdivisiones: la corteza piriforme frontal y la temporal. Son histológicamente similares pero funcionalmente diferentes. La corteza piriforme se activa cuando se huele un odorante, lo cual da cuenta de su participación en el procesamiento básico de los olores, pero también se activa con el acto de olfatear en ausencia de olor. Esta activación se debe no al acto motor de olfatear en sí, sino al pasaje de aire sobre la mucosa nasal, ya que la misma actividad puede provocarse mediante soplos de aire en las ventanas de la nariz. Esto es congruente con la idea de que el olfateo prepara la corteza piriforme para una óptima recepción del olor. La parte posterior (temporal) de la corteza piriforme se activa bilateralmente con los olores, con independencia de su valencia afectiva, lo que sugiere que esta región interviene en aspectos básicos de la percepción olfativa. Gottfried et al. mostraron, en un trabajo de 2002, que la parte anterior de la corteza piriforme (frontal), en cambio, responde a olores agradables o desagradables pero no a olores neutros, lo que sugiere su activación por el valor hedónico de los olores. Estos resultados son concordantes con lo observado anteriormente en modelos animales por Tanabe et al.

También en concordancia con resultados obtenidos en modelos animales, Dade et al. en 2002 mostraron que la corteza piriforme parece estar involucrada en el aprendizaje y la memorización de los olores. En estudios mediante tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) se observó que el reconocimiento de olores se acompaña de una mayor activación de la corteza piriforme. Estudios mediante resonancia magnética funcional (RMf) en experimentos de asociación de tipo pavloviano de un olor placentero (estímulo condicionante) con una imagen visual (estímulo condicionado) mostraron que la clave visual condicionada es capaz de evocar una respuesta en la corteza piriforme en

ausencia del estímulo olfatorio. Esta respuesta aprendida decrece luego que los individuos se sacian al haber ingerido la comida correspondiente al olor, evidenciando la plasticidad de dicho aprendizaje. Otros estudios han mostrado la participación de la corteza piriforme en la codificación de memorias episódicas, mediante la técnica de presentar combinaciones de estímulos olfatorios y visuales, solicitando a los individuos que establezcan un vínculo entre ambos. En su trabajo de 2006, Gottfried postula que, al dar soporte a memorias sensoriales específicas multimodales, la corteza piriforme debe codificar representaciones de alto nivel de la cualidad o la identidad del olor.

La amígdala recibe proyecciones del bulbo olfatorio en muchos de sus subnúcleos y envía proyecciones de vuelta hacia el bulbo olfatorio y hacia las regiones no olfatorias de la propia amígdala, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal. La amígdala está implicada en el procesamiento emocional, y es probable que las representaciones neurales de la valencia del olor se codifiquen en esta región. Zald y Pardo mostraron en 1997 la activación bilateral de la amígdala en respuesta a olores muy aversivos. Sin embargo, como los estímulos altamente aversivos eran también muy intensos, era difícil con este estudio concluir si la amígdala respondía a la valencia del olor *per se* o a la intensidad del olor percibido. Estudios posteriores parecieron confirmar que era la intensidad la variable relevante, hasta que se vio que estímulos intensos pero con valencia neutra no activaban la amígdala. Esto sugiere que la amígdala participa en el procesamiento de estímulos destacados y relevantes para el comportamiento.

Gottfried et al. mostraron en 2003 que, como la corteza piriforme, la amígdala también está involucrada en el aprendizaje asociativo entre estímulos visuales y olfatorios. Aparentemente esta región está implicada en la formación de nuevas asociaciones, pero no en su mantenimiento en el tiempo. Esta función de memorización probablemente tenga lugar en otras regiones, como la corteza orbitofrontal. Otras investigaciones, como las de Herz et al. (2004), sugieren un papel de la amígdala en la evocación de los recuerdos emocionales por el olor, ya que, al comparar la activación medida por RMf producida por un olor que evoca un recuerdo agradable frente a una serie de estímulos de control, se observó un incremento parahipocampal significativo, que se extendía a la amígdala. Si bien estos resultados no permiten una distinción entre evocación de memorias, procesamiento de la valencia del estímulo y prominencia del estímulo, sugieren que las señales olfativas conductualmente relevantes pueden constituir un activador más potente de los circuitos emocionales que los estímulos no olfatorios (v. cap. 25).

Corteza orbitofrontal

La corteza orbitofrontal representa la proyección neocortical principal de la corteza olfativa. Tal como hemos visto en el capítulo 3, esta región cortical se encuentra a lo largo de la superficie basal de los lóbulos frontales. Salvo del tubérculo olfatorio, recibe entradas directas desde todas las principales áreas olfativas, incluyendo la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal. A su vez, la corteza orbitofrontal proporciona proyecciones de retroalimentación directas para cada una de estas regiones. Es importante señalar que las regiones adyacentes a la corteza orbitofrontal reciben información sensorial de los centros gustativos y visuales, así como información sobre estados viscerales. Esto la convierte en un sustrato neural apropiado para integrar el aprendizaje asociativo, intermodal al servicio de la alimentación, y relacionado con comportamientos guiados por el olor.

Las técnicas de imagen han puesto en evidencia dos ejes sobre los cuales existen diferenciaciones funcionales: uno caudorrostral y otro mediolateral. La actividad neural evocada en la parte caudal refleja procesamiento de bajo nivel relacionado con el olfateo pasivo y la detección de olores, siendo una estación inicial en el procesamiento neocortical del olfato. Zatorre et al. en 1992 señalaron que este sector parece representar los olores de manera simple y con curvas de sintonía no muy específicas. En contraste, la parte más rostral de la corteza orbitofrontal se dedica a tareas neurocomputacionales de orden superior en el procesamiento del estímulo olfatorio, incluyendo el aprendizaje asociativo, la memoria de trabajo y la memoria olfativa de reconocimiento de corto y largo plazo. Gottfried y Zald concluyeron en 2005 que esta división caudal-rostral, en concordancia con los resultados en animales, sugiere una jerarquía de especialización anatómica orbitofrontal, mediante la cual las regiones caudales convergen en los territorios medial y anterior para permitir procesamientos más complejos de la información sensorial.

La corteza orbitofrontal también exhibe diferencias regionales a lo largo de un eje medial-lateral de especialización funcional. Junto con otros estudios, Rolls et al. mostraron en 2003 que olores agradables evocan actividad en la corteza prefrontal ventromedial y la corteza orbitofrontal, mientras que los olores desagradables evocan actividad en las zonas lateral inferior de la corteza orbitofrontal y áreas adyacentes de la corteza prefrontal. Disociaciones similares se han identificado con paradigmas intermodales visuoolfatorios de la memoria episódica y el aprendizaje asociativo. Estos patrones específicos de variación de la valencia han surgido en otros experimentos que abarcan una gran variedad de modalidades. Por lo tanto, en el procesamiento de gustos y caras, refuerzos abstractos (como el dinero, etc.) han revelado diferencias en la respuesta medial-lateral en la corteza orbitofrontal, que varían de acuerdo con el nivel de agrado o desagrado del estímulo. Según criterios neuroanatómicos, estas regiones orbitales pueden ser consideradas como distintas unidades funcionales con un conjunto único de conexiones corticales y subcorticales. En particular, las proyecciones entre la corteza orbitofrontal y la amígdala son recíprocas y, por lo tanto, es plausible que las diferencias en los patrones de entrada desde la amígdala puedan contribuir a la expresión de valor positivo o negativo en las subdivisiones orbitales mediales y laterales, respectivamente (v. caps. 21 y 25).

La corteza orbitofrontal es un importante receptor de las proyecciones no sólo de la corteza olfativa primaria, sino también de la gustativa, visual, visceral y de centros talámicos como señalaron Small et al. en su trabajo de 2004. Bechara et al. ya habían demostrado en 1994 que esta región cortical participa en una amplia variedad de funciones complejas olfatorias relacionadas con la integración multimodal, de recom-

pensa, aprendizaje y comportamiento orientado a metas. En la corteza orbitofrontal converge información sensorial de diferentes sentidos, incluyendo olor, sabor e imágenes. Gottfried y Dolan (2003), en estudios con manipulaciones de la correspondencia semántica entre los olores y sabores, o entre olores e imágenes, mostraron que aumenta la actividad en la corteza orbitofrontal cuando existe en el individuo congruencia subjetiva entre los distintos tipos de estímulos. Estas observaciones ponen de relieve la idea general de que el aprendizaje previo y la experiencia modulan el procesamiento central de la información sensorial.

La corteza orbitofrontal en seres humanos también proporciona un sustrato para la codificación primaria y secundaria (adquirida) del valor de los estímulos olfatorios. En un estudio de saciedad sensorial realizado en el año 2000 por O'Doherty et al. se presentaron a los individuos olores de dos alimentos diferentes, tanto antes de una sesión de alimentación diseñada para disminuir el agrado por uno de los olores como después de ésta. Después de la saciedad, la actividad neuronal en la corteza orbitofrontal se redujo en paralelo con la disminución en el agrado de los alimentos, lo que sugiere que el valor de recompensa de un olor a comida es codificado y actualizado en esta estructura. En paradigmas de condicionamiento clásico olfatorio, en los que una imagen visual es arbitraria y repetidamente apareada con un olor agradable o con un olor desagradable, la presentación de la señal visual por sí misma provoca la activación en la corteza orbitofrontal, lo que sugiere que esta región está implicada en el establecimiento de las relaciones entre olor e imagen. Esto implica, como concluyen Gottfried y Dolan (2004), que una señal predictiva, condicionada, tiene acceso directo a las representaciones centrales de valor en la corteza orbitofrontal, y que estas representaciones muestran plasticidad de acuerdo con el estado de motivación del individuo.

Por último, cabe mencionar que una variedad de tareas cognitivas como los juicios de intensidad, los juicios de familiaridad, los juicios hedónicos o las tareas de discriminación cualitativa están relacionadas con la actividad orbitofrontal, independientemente de las características específicas de la percepción de los olores (p. ej., su intensidad, la familiaridad, o agrado). Estas activaciones suelen ir acompañadas de respuestas en parte de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital (a menudo en ausencia de la corteza olfativa primaria), lo que implica la participación de extensas redes de áreas no olfatorias en la mediación de esa toma de decisiones de alto nivel.

Las estructuras neurales que constituyen la vía fundamental de la transmisión y procesamiento de la información son el bulbo olfatorio, la corteza olfatoria primaria y la corteza orbitofrontal.

Vía gustativa

Contrariamente a la vía olfativa, la vía gustativa es similar a las de la mayoría de los sistemas sensoriales. Comienza con los pares craneales que inervan las células receptoras; la segunda neurona de la vía está en los núcleos de esos pares craneales en el tronco cerebral y la tercera neurona de la vía, en el tálamo, que es la última estación de relevo subcortical.

Aferentes

Las células receptoras hacen sinapsis con células nerviosas que llevan la información gustativa al SNC. Vale la pena recordar que, a la vez que las células receptoras hacen sinapsis con la fibra aferente, están codificando la información en conjunto con otras células del corpúsculo.

Las fibras aferentes que contactan a las células receptoras raramente tienen ramas que crucen la línea media de la lengua. La pérdida del gusto que afecta a ambos lados de la lengua se asocia generalmente con daños periféricos de los sistemas de receptores o con un traumatismo físico o químico global de la boca. Los efectos asimétricos se asocian a daño nervioso periférico o central localizado.

Varios nervios craneales (ramas aferentes) llevan la información sensorial de la boca, cada uno con información de un área en particular. La cuerda del tímpano, una rama del nervio facial (VII), lleva la información del gusto de la lengua anterior; la rama lingual del nervio trigémino (V) lleva el dolor, el tacto y la información de la temperatura de la misma región. El nervio petroso mayor superficial, otra rama del nervio VII, lleva las señales del gusto del paladar. Información multimodal (es decir, sabor, tacto, dolor, temperatura) de la lengua posterior es llevada por el nervio glosofaríngeo (IX), y la de la garganta, por el nervio vago (X). Sabor y señales orales somatosensoriales se combinan con el olfato retronasal a nivel central para producir la experiencia compuesta del sabor.

Cada fibra aferente está ricamente arborizada en las papilas gustativas, haciendo varios contactos, en un área pequeña. Varias células ganglionares pueden inervar un único corpúsculo gustativo y varios corpúsculos son inervados por una aferente, por lo que la información diverge y converge. Si bien los detalles de la codificación no están claros aún, las fibras aferentes parecen responder mejor a una cualidad gustativa particular y parece haber congruencia en los territorios de inervación de los distintos pares craneales, la distribución de las papilas gustativas y su especificidad en la detección de una de las distintas cualidades del gusto.

De las aferentes a la corteza

La vía del gusto en los seres humanos no ha sido estudiada en profundidad como en otros animales, pero hay evidencia que sugiere que es similar a la de otros primates. Se trata de una vía que prácticamente no se cruza, en la que todos sus componentes son ipsilaterales con respecto a las células que la originan.

La información gustativa llega al SNC a través de los pares craneales y hace sinapsis en el núcleo del tracto solitario a nivel del bulbo raquídeo, donde se encuentra la segunda neurona de la vía. Las fibras gustativas de segundo orden ascienden ipsilateralmente desde el núcleo del tracto solitario hacia la protuberancia, uniéndose a las vías centrales tegmentales, proyectando al núcleo medial ventral posterior del tálamo.

Corteza gustativa

La corteza gustativa ocupa las regiones de la ínsula anterior y el opérculo frontal. Estudios de lesiones mostraron trastornos del gusto cuando hay lesiones del área del opérculo. Los trabajos precursores del grupo de Penfield mostraron que la estimulación de la ínsula en seres humanos durante la cirugía de la epilepsia evoca sensaciones gustativas. En estudios recientes, tres pacientes mostraron alucinaciones gustativas durante convulsiones que involucraban lesiones unilaterales en la ínsula y el opérculo.

Aún está en debate cuál es el área cortical primaria del gusto. Por un lado, estudios realizados con magnetoencefalografía (MEG) sugieren que la primera respuesta cortical a la presentación de un estímulo gustativo se presenta en la región operculoparietal, lo que sugiere que esta estructura es el área cortical primaria del gusto. Por otro lado, parece claro que en los primates no humanos la corteza primaria está en la ínsula.

Aunque la vía del gusto no se cruza, manteniéndose siempre del lado de las célula que la origina, se han informado alteraciones del gusto tanto contralaterales como ipsilaterales producidas por lesiones a niveles superiores de la vía, como el tálamo y la corteza. Sin embargo, hay considerable evidencia que sugiere que hay una representación bilateral del gusto a nivel cortical. Por ejemplo, un paciente con sección completa del cuerpo calloso era capaz de nombrar correctamente el gusto con el cual se estimulaba el lado derecho de la lengua: esto indica que el hemisferio cerebral izquierdo (donde se encuentran las áreas del lenguaje) recibe información gustativa del sector derecho de la lengua, lo que indica un cruzamiento. Este resultado es apoyado también por estudios con RMf. Por lo tanto, aunque el núcleo del tracto solitario mayoritariamente envía fibras ipsilaterales, es posible que unas pocas fibras del gusto procedentes de dicho núcleo se crucen a nivel de la protuberancia.

> Las células gustativas talámicas y corticales proyectan, como las olfativas, a la corteza orbitofrontal, donde se realizan los procesos de integración multimodal ya mencionados.

PERCEPCIÓN QUIMIOSENSORIAL

La experiencia subjetiva ante la presencia de sustancias en el aire o en la cavidad bucal que interactúan con los distintos tipos de moléculas receptoras que se han señalado, mediada por las particulares características anatómicas y fisiológicas del sistema en su conjunto, constituye la percepción quimiosensorial. Es el resultado de la estimulación y la actividad de las estructuras neurales que se han estudiado, interactuando con todo el conjunto de estructuras neurales del individuo. Esta experiencia compleja comienza con el acto simple de detectar el estímulo y discriminar sus características tanto en intensidad como en calidad. En condiciones normales, la percepción olfativa y la gustativa están íntimamente ligadas por su vinculación funcional y, anatómica y frecuentemente, la experiencia sensorial emerge, como en el caso del sabor, de la combinación indisociable de la activación de ambos sistemas.

Percepción olfativa

Los complejos estímulos olfatorios son transformados por las estructuras neurales en categorías subjetivas o *qualias*, generalmente asignándoles un valor hedónico. Este proceso perceptivo de detección, discriminación, identificación y asignación de valor es influido fuertemente por aspectos contextuales como el estado vegetativo del individuo, las memorias y los aprendizajes, y por las entradas de las demás modalidades sensoriales.

Contrariamente a lo que se creía hasta hace poco tiempo, la sensibilidad del sistema olfatorio humano es muy buena y, en ciertos casos, mejor que en las especies que se valen más fuertemente del olfato que los seres humanos. Una comparación de los umbrales olfatorios a través de la detección de varias especies de mamíferos indica que para ciertos compuestos monomoleculares simples, los umbrales humanos son más bajos (es decir, que el sistema es más sensible) que los correspondientes en las ratas, así como en los primates no humanos. En particular, los umbrales humanos de detección de olores están comúnmente en el orden de partes por mil millones. Una serie de estudios psicofísicos ha demostrado que los seres humanos pueden discriminar fácilmente entre dos olores diferentes que difieren por un solo componente molecular. En cuanto a la capacidad de discriminación, se estima que los seres humanos pueden distinguir miles de olores diferentes aunque, como estas facultades no se acompañan con las habilidades verbales, cuando a un ser humano se le pide que nombre un olor el rendimiento tiende a bajar mucho.

Como ya se ha señalado, la mayoría de los olores que un individuo percibe cotidianamente se componen de una mezcla de muchos componentes, pero tienden a ser experimentados como percepciones unitarias. El olor de chocolate contiene cientos de compuestos orgánicos volátiles; sin embargo, el sistema olfatorio sintetiza esta compleja mezcla en un único olor.

Como resultado de la naturaleza integradora de la percepción del olor, los individuos humanos son muy pobres en la identificación de componentes dentro de una mezcla de olores, e incluso aquellos con formación profesional (p. ej., los catadores de vino o perfumistas) no tienen mayores ventajas en la capacidad de discriminación. En general, la percepción del olor es muy plástica y depende del contexto sensorial y de la experiencia pasada. Por ejemplo, como muestra Cain en un artículo de 1979, la identificación de olores aislados es mala, pero mejora cuando se acompaña de claves semánticas pertinentes (p. ej., verbales). En ausencia de información visual, un grupo de estudiantes de enología con los ojos vendados no pudo determinar el color del vino en una prueba sólo por el olor. Morrot et al. observaron en 2001 que incluso los aspectos elementales del procesamiento olfatorio, incluidos los umbrales de detección, la tasa de adaptación, y los juicios de intensidad, están fuertemente modulados por los factores visuales, perceptivos y cognitivos. El poder de la sugestión (como otra señal contextual) desempeña un papel igualmente importante. En un experimento reseñado por Gottfried, en un salón de clases los estudiantes fueron convencidos de que una botella llena de agua destilada en realidad contenía un «fuerte y peculiar» olor que poco a poco se extendió desde el frente

hasta el fondo de la sala. El aprendizaje y la experiencia son también fundamentales para la identificación olfativa y la discriminación en los seres humanos. Stevenson (2001) mostró que dos olores desconocidos emparejados en una mezcla tienden a adquirir cualidades perceptivas uno del otro y los olores experimentados en presencia de sabores dulces o amargos tienden a asumir tales atributos. En su conjunto, estos hallazgos indican que el punto de vista olfatorio de una persona está profundamente conformado por las operaciones de orden superior, probablemente mediado por el procesamiento olfatorio central.

La *hipótesis de la primacía afectiva* de Kunst-Wilson y Zajonc (1980) sostiene que las reacciones afectivas positivas y negativas pueden ser evocadas con entradas de estímulos mínimas y prácticamente sin procesamiento cognitivo consciente. Las señales olfativas parecen inducir reacciones emocionales sin la necesidad de que el estímulo sea percibido conscientemente. De acuerdo con esto, estas señales no verbales tendrían efectos importantes a partir del procesamiento de esta información que se produce en el sistema límbico, sin una evaluación cognitiva en la neocorteza. Por lo tanto, estas señales afectan al individuo sin que se requiera una interpretación consciente del contenido de ellas. Un hecho subyacente a éste es que los afectos dominan y son la «moneda» de intercambio principal en las interacciones sociales.

En el reino animal, el comportamiento está inevitablemente determinado por la importancia y la prominencia biológica de los estímulos presentes en el medio ambiente. Los olores tienen un poderoso impacto en el comportamiento y la motivación, en virtud de sus asociaciones con la amenaza (depredadores), la alimentación, la satisfacción sexual o el comportamiento maternal. Carde y Mafra-Neto mostraron en 1997 que bombykol, una feromona volátil secretada por las polillas hembra del gusano de seda, atrae hacia ellas a los potenciales compañeros situados a kilómetros de distancia. Pese a la aparente disminución de su importancia en los seres humanos, hay evidencia que sugiere que los olores también son capaces de modular el comportamiento humano. Russell mostró en 1976 que los bebés humanos discriminan los olores de sus propias madres desde el sexto día posnatal y es más probable que inicien la succión específicamente en respuesta a estos estímulos a las 6 semanas de edad. El uso de perfumes puede afectar las interacciones sociales, ya que influyen en las impresiones subjetivas que quien los lleva deja en los demás. Las señales de olor pueden tener prioridad sobre las señales visuales en el dictado de las preferencias alimentarias. En un experimento clásico en 1971, McClintock demostró que componentes de olor en el sudor axilar de una mujer puede sincronizar los ciclos ovulatorios de otros individuos de sexo femenino, lo que sugiere que los estados neuroendocrinos son sensibles a señales olfativas. Algunos trabajos indican que el patrón único del genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad determina el olor corporal de un individuo y sus preferencias de olores corporales, lo cual, según algunos estudios como los de Ober et al. (1997) y McClintock et al. (2002), podría influir en la elección de la pareja para el apareamiento en los seres humanos (v. cap. 22).

Recuadro 13-2. Dimensión del espacio de los estímulos olfatorios

En la visión de color puede definirse cualquier color como la combinación del nivel de activación de tres tipos de receptores, lo que formalmente constituye un espacio de tres dimensiones. La caracterización del espacio olfatorio en términos similares está siendo investigada en numerosos laboratorios. Tradicionalmente, el espacio olfatorio ha sido caracterizado por un conjunto de descriptores aromáticos, asociando el olor a su fuente natural: olor a rosas, frutal, dulce, etc. El atlas de características de perfiles de olor de Dravnieks, por ejemplo, es un intento reciente por sistematizar el repertorio de aromas que el ser humano es capaz de detectar e identificar.

Cuanto más similares sean los olores, tienden a activar mayor cantidad de glomérulos en común, lo que sugiere que se superponen las representaciones neuronales subyacentes en la periferia y la semejanza física del estímulo, como sucede, por ejemplo, en las estructuras auditivas tonotópicamente organizadas. Pero, a diferencia de la tonotopia auditiva, el mapeo físico de los glomérulos en todo el bulbo olfatorio con respecto a la superposición de sus campos receptivos (quimiotopía) está lejos de ser claro. Hay un problema teórico fundamental para la formación de este mapa. A diferencia de la visión, en la que la vecindad espacial de los estímulos en la retina se proyecta naturalmente sobre la corteza bidimensional, en la olfacción, la métrica –es decir, la manera de establecer distancias entre similitudes y diferencias para los estímulos olfatorios– se basa en perfiles de potencia ligando-receptor a través de los glomérulos, lo que se puede representar matemáticamente como un vector en un espacio de muchas dimensiones. Esto impone restricciones fundamentales a las posibilidades del sistema olfatorio para efectuar las transformaciones comunes en los sistemas sensoriales, como la descorrelación. Por ejemplo, los espacios de similitud con dimensionalidades más altas que dos no pueden ser asignadas de forma continua sobre una superficie de dos dimensiones como la del bulbo olfatorio; en su lugar, van a aparecer mapas en parches, discontinuos, en los que la proximidad no puede usarse para reflejar similitudes en los campos receptivos. De hecho, la organización glomerular constituye un mapa altamente irregular y discontinuo y podría ser el medio más simple de representar una modalidad de alta dimensionalidad en el cerebro. Esta organización glomerular ha evolucionado de forma independiente en los sistemas olfatorios de vertebrados y no vertebrados como los artrópodos, nematodos, moluscos, etcétera.

A partir de esta determinación de las características del espacio de los estímulos olfativos surgen preguntas sobre cómo se corresponden estas características con las diferentes percepciones olfativas que el ser humano es capaz de detectar: ¿cuántos olores puede discriminar el ser humano? ¿Hay olores más parecidos que otros? Una memoria direccionable por contenido como la que estudia la teoría de redes neurales parece ser la respuesta teórica a estas preguntas: el cerebro, mediante la cooperación de las diversas áreas corticales, aprende y almacena en forma plástica representaciones discretas del espacio olfatorio cuyas ponderaciones y relaciones reflejan el valor biológico del estímulo y la historia del individuo.

Una dimensión de la percepción del olor que a menudo no se aprecia es que la mayoría de los olores estimulan el sistema somatosensorial en cierta medida a través de los nociceptores polimodales (tacto, dolor, y los receptores de temperatura) en el interior de la nariz. Por ejemplo, con el mentol se siente frío y con el amoníaco se siente ardor. Estas sensaciones están mediadas por el nervio trigémino (nervio craneal V). En muchos casos es imposible distinguir entre las sensaciones que viajan por un nervio craneal desde los receptores olfatorios y los que viajan por el V par craneal desde los receptores somatosensoriales. Las lágrimas al cortar cebolla y los estornudos al oler pimienta se deben, también, a la estimulación del trigémino.

¡ Contrariamente a lo que se creía, la sensibilidad del sistema olfatorio humano es relativamente buena. No obstante, como resultado de la naturaleza integradora de la percepción del olor, los seres humanos presentan una pobre identificación de componentes dentro de una mezcla de olores. La capacidad para identificar los olores normalmente disminuye con la edad, correspondiéndose con un declive en el nivel de actividad de las regiones olfatorias del encéfalo humano durante el envejecimiento.

Percepción gustativa

Se puede entender la percepción gustativa como el proceso por el cual se generan los perceptos que corresponden a los distintos gustos, que son producto de la activación de los distintos tipos de receptores ya mencionados.[1] La experiencia gustativa producida por la estimulación de uno de estos tipos de receptores no es una combinación simple de la estimulación de los receptores: las respuestas de unos pueden ocultar o resaltar el gusto correspondiente a otros, poniendo en evidencia interacciones complejas ya en estadios tempranos de procesamiento.

Gusto

El gusto no sólo proporciona información sensorial acerca de ciertos nutrientes, sino también placer (dulce, salado y, para los niños, ácido) o desagrado (amargo). El placer o el desagrado que estos sabores evocan están presentes al nacer. Es decir, sin experiencia alguna, un bebé va a sentir agrado por lo dulce y desagrado por lo amargo y fuerte. Los receptores salados no están completamente maduros al nacer pero, cuando llegan a ser funcionales, los niños comienzan a gustar de las sales relativamente diluidas. Parte de la evidencia más impresionante de que estos afectos vinculados al gusto están «cableados» provino de la obra de Jacob Steiner y su estudio de 1973 de las expresiones faciales estereotipadas en los recién nacidos ante la aplicación en la lengua de los distintos sabores Lamentablemente, los bebés pueden nacer carentes de hemisferios cerebrales. Steiner pudo estudiar las respuestas en algunos de estos niños y encontró las mismas expresiones faciales, lo que sugiere que están mediadas por partes más primitivas del cerebro. Kent Berridge, en estudios más recientes (2003) sobre los sistemas cerebrales del placer (*liking*), usando ensayos de reactividad al gusto, midió las respuestas faciales que revelan la palatabilidad de los gustos y mostró que son similares entre los roedores, los primates y los seres humanos (v. Material web. Animaciones y vídeos. Página de Kent Berridge). Berridge (2009) ha contribuido a identificar las zonas del cerebro relacionadas con el hedonismo, como el núcleo *accumbens* y el pálido ventral, donde los sistemas de neurotransmisión de opioides, endocannabinoides y ácido γ-aminobutírico (GABA) regulan el placer del gusto. Berridge postula que estas zonas hedónicas pueden ser cruciales para entender cómo el cerebro produce las sensaciones placenteras comunes a la comida, el sexo, las drogas y otras recompensas, papel que se pensaba mayormente vinculado al sistema dopaminérgico. Estos sistemas de recompensa vinculados a la comida tienen implicaciones potenciales para la comprensión de los trastornos alimentarios como la anorexia y la bulimia (v. cap. 21).

En 1931, un químico llamado Fox descubrió de forma fortuita que, ante una sustancia denominada feniltiocarbamida, un porcentaje de la población (aproximadamente un 25 %) la encontraba insípida, mientras que el resto la encontraba amarga. Estudios familiares posteriores mostraron que esta capacidad de distinción es un rasgo heredable: los que no son capaces de distinguir la sustancia tienen dos alelos recesivos, mientras que los que le encuentran gusto tienen uno o dos alelos dominantes. Estos hallazgos fueron impactantes, ya que revelaban que los mundos sensoriales de las personas podían variar de acuerdo con su dotación genética. Se continuaron efectuando estudios en esta dirección, usando el propiltiouracilo, una sustancia más segura que comparte similares propiedades con la anterior, y las consecuencias de las diferencias encontradas se expandieron a variaciones en los hábitos alimentarios, perfiles nutricionales y riesgos asociados con determinados trastornos.

Pese a la importancia de estos factores constitucionales y genéticos, es claro que la experiencia gustativa y, en particular, su integración con el olfato, cuya plasticidad es claramente mayor, deriva en muy importantes variaciones culturales en la apreciación de los sabores.

Un resultado clásico relacionado con el gusto pero con consecuencias importantes para las neurociencias cognitivas en general fue el descubrimiento por John García et al. (1955) del condicionamiento aversivo del gusto. Esto ocurre en forma robusta y muy generalizada en la gran mayoría de las especies estudiadas, incluyendo los seres humanos, cuando los individuos asocian el gusto de una comida que cuando es ingerida provoca síntomas de intoxicación (malestar, náusea o vómito). Este fenómeno de aprendizaje se produce muy rápidamente, en general después de una única exposición, y con efectos duraderos, muchas veces permanentes. Como dice Rouby (2002), este descubrimiento puso en evidencia que ciertos aspectos del aparato cognitivo están moldeados por la evolución en forma muy específica, favoreciendo ciertos aprendizajes; ello cuestionó la idea –imperante hasta ese mo-

[1] En este capítulo se distinguirá entre gusto y sabor. El *gusto* se refiere a las cualidades percibidas por los receptores gustativos, mientras que el término *sabor* se reserva para la sensación producida por la comida al ser ingerida: salinidad, dulzura, acidez, amargura y umami.

mento– de que el cerebro usa mecanismos de aprendizaje de propósito general.

Sabor

En general, si se pregunta qué es el sabor, la mayoría de las personas responderá que es la cualidad que se percibe a través del sentido del gusto. Quienes hayan pensado más en el tema dirán que el olfato también tiene un papel fundamental. Muy pocos incluirán las sensaciones táctiles (textura, etc.) o visuales (color). Casi nadie citará la audición.

La importancia en la percepción del sabor se manifiesta cuando uno tiene un fuerte resfrío que obtura el flujo de aire por la nariz (o cuando se tapa la nariz artificialmente): la persona dice que no siente el gusto, aunque sabe si la comida es dulce, salada, etc. De acuerdo con las definiciones propuestas antes, podría decirse que no se percibe el sabor, ya que sólo es posible detectar las cualidades específicas provistas por el sistema gustativo. Ya se dijo que el olfato influye de dos maneras en el sabor: *a)* mediante los odorantes volátiles que desprenden las comidas preparadas y que hace secretar abundante saliva cuando se huele una sabrosa comida (una paella en España o un asado en el río de la Plata); este efecto, que podría pensarse tan solo como un reflejo condicionado, forma parte integral del sabor, y *b)* las comidas, al ser procesadas dentro de la boca, producen odorantes nuevos (por acción de enzimas de la saliva o por efecto de la masticación), que llegan al epitelio olfatorio a través de las coanas por el mecanismo que denominado olfacción retronasal. Particularmente, muchos vegetales liberan odorantes cuando son cortados antes de ser ingeridos o triturados por la masticación o cocción; lo mismo sucede con la costra que se forma al asar la carne. La transformación que la cocción produce en los alimentos es un elemento importante en la generación del sabor, tanto directamente como en combinación con el efecto de la saliva y la masticación en la producción de odorantes.

Las sensaciones táctiles que los alimentos producen en la lengua también son parte del sabor. Las grasas podrían estimular un receptor gustativo específico, pero la mayoría de los investigadores piensan que la sensación agradable que producen es a través de dar una textura suave a los alimentos. En el

Recuadro 13-3. Sinestesia

Habitualmente se acepta que cada sistema sensorial es responsable por la percepción de *qualias* producidas por sus estímulos específicos. Esto no es siempre así: la ópera y el cine conforman algo más que visión y sonido; pero la enorme mayoría de los seres humanos puede distinguir, en general, entre cualidades percibidas a través de diferentes órganos sensoriales. Sin embargo, es posible mezclar *qualias* producidas por un sentido y características correspondientes a otro; así, es frecuente hablar de «color frío» o de la «textura» de una melodía. Cuando alguien hace notar este tipo de incongruencias, se suele argumentar que se habla en sentido figurado; pero ¿qué significa que un color es cálido o frío, aun en sentido figurado?

Un ejemplo de que muchas veces esta separación es un error de apreciación lo demuestra la ilusión estudiada por McGurk y McDonald (1976) Iv. Material web. Animaciones y videos. La ilusión de McGurk]. Se ve y oye a una persona pronunciando una sílaba: si dice «ba», percibimos «ba»; pero si lo vemos diciendo «ta» y lo oímos diciendo «ba», entendemos que dice «ta». Esto prueba que en el lenguaje hablado, a veces confiamos más en la vista que en el oído.

Como ya se ha señalado, otra excepción se da en la percepción del sabor, en la que se combinan el gusto, el olfato, el tacto, la visión y el oído. En este caso es fácil notar que, además del gusto, participa el olfato y, en menor medida, el tacto, pero la implicancia de la vista y el oído es más esquiva.

Pero hay personas que no pueden separar las cualidades de las sensaciones producidas por los diferentes sentidos. Un ejemplo de una de estas personas fue comunicada por Alexander Luria en la primera mitad del siglo pasado. Se trata de S. V. Shereshevskii, una persona con una memoria extraordinaria, con muchos puntos en común con Funes el memorioso, del cuento de J. L. Borges, publicado en 1942.

Se extraerán algunas citas del detallado informe realizado por Luria:

- «¡Qué voz tan amarilla y desmenuzable tiene usted!», le dijo a Lev Vikovzki.
- «Hasta la fecha no he podido liberarme de ver el color de lo que oigo».
- «Cada ruido me molesta... se convierte en líneas y me confunde.»
- «Sonó un timbrazo... y rodó ante mis ojos una bolita redonda, mis dedos percibieron el roce de algo áspero como una cuerda; luego el gusto de agua salada... y algo blanco...»

Luria comenta: «Es evidente, por lo tanto, que en Shereshevskii no existe la clara delimitación que entre las demás personas separa la vista del oído, el oído del tacto y del gusto».

A primera vista, parece razonable que cada sistema sensorial tenga su vía sensorial independiente que termina en una corteza que decodifica la información en forma independiente. Por otro lado, tiene que haber una fuerte interrelación para poder entender un mundo exterior único. La evolución debió elegir entre estas dos estrategias para generar individuos que puedan vivir razonablemente en su ambiente. El problema es que la evolución no tiene estrategias: simplemente deja que se produzcan cambios azarosos y los pone a prueba en la naturaleza: perduran los que implican una capacidad mayor de sobrevivir como especie. En este juego de azar y necesidad, como decía J. Monod en su libro de 1970, se desarrollaron los sistemas sensoriales, realizando tareas en las que son especialistas muy eficientes, pero también interrelacionándose, porque para que los individuos puedan moverse en el mundo en forma adecuada deben tener una «visión» holística de éste.

Como diría Theodosius Dobzhansky, genetista y biólogo evolucionista que dio forma a la teoría sintética de la evolución y que marcó profundamente la biología del siglo XX, esta organización de las vías sensoriales que subyacen a la percepción del sabor, vista bajo la luz de la evolución parece comprenderse mejor.

otro extremo, la textura áspera de otros alimentos (papas fritas, la cáscara que genera la cocción en hornos o parrillas) forma parte esencial del sabor.

La expresión «come por los ojos» se refiere en forma clara al efecto de la visión (y particularmente el color) en el sabor: los rioplatenses (amantes de la carne asada) rechazan la carne de ternera que habitualmente se consume en Europa y enloquecen ante un churrasco bien cocido por fuera y rojo por dentro; ni qué hablar de las ensaladas o de una paella valenciana.

Molière hizo referencia al papel de la audición en *El doctor a pesar de él mismo*, donde hace decir a Spagnarelle (primer acto, escena 5): «Que dulce de tu parte/mi pequeña botella verdadera;/que dulce de tu parte/tu pequeño gluglú», haciendo clara referencia a la importancia del sonido en el sabor: el ruido que hace al pasar por la garganta. El chef Paul Bocuse recuerda a Molière cuando afirma que un vino ideal «satisface perfectamente los cinco sentidos: la visión, por el color; el olfato, por su aroma; el tacto, por su frescura; el gusto, por su sabor, y la audición por su gluglú». Seguramente los catadores de vino están de acuerdo con esta afirmación. El paciente S.V. Shereshevskii mencionado en el cuadro 13.3 posee además una capacidad, denominada sinestesia, que permite calificar las sensaciones producidas por una vía sensorial determinada con adjetivos que corresponden a otra vía sensorial, por ejemplo, color húmedo, sonido rojo. Este paciente dice: «Estoy sentado en un restaurante... oigo la música... ¿Sabe para qué es la música? Con ella todo cambia de gusto... y si la eligen bien, toda la comida sabe mejor... Seguramente los que trabajan en restaurantes lo saben bien...» En este caso, Shereshevskii tenía bastante razón: de alguna manera el sonido se integra en el sabor. Pero, ¿por qué para S era tan obvia la integración del sonido en el sabor y para nosotros es más difícil de aceptar? Quizá porque en el cerebro hay poca interacción entre las vías sensoriales, lo cual es útil para realizar un estudio analítico del entorno, aunque en la determinación del grado de placer o desagrado que produce la comida intervengan todos los sentidos. S, al no poder separar la información proporcionada por los distintos sentidos, encuentra esta influencia como obvia.

Que esta integración sensorial exista no debe resultar llamativo, ya que las vías de todos estos sentidos envían información a la corteza orbitofrontal. Lo que llama la atención es que se adjudique la percepción del sabor al sonido, aunque intervengan varios sistemas sensoriales cuyos aportes habitualmente se procesen e interpreten por separado.

¡ El sistema gustativo codifica información tanto sobre la cantidad como sobre la identidad de los estímulos. Por norma general, a medida que aumenta la concentración del estímulo, aumenta la intensidad del gusto que se percibe. Como sucede con el sistema olfativo, la sensibilidad del gusto también disminuye con el envejecimiento. En términos generales, puede afirmarse que la percepción del gusto se encuentra vinculada estrechamente con la biología molecular de su transducción.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition 1994;50:7-15.

Behrens M, Foerster S, Staehler F et al. Gustatory expression pattern of the human TAS2R bitter receptor gene family reveals a heterogenous population of bitter responsive taste receptor cells. J Neurosci 2007;27:12630-40.

Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. Physiol Behav 2009;97:537-50.

Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-87.

Cain WS. To know with the nose: keys to odor identification. Science 1979;203:467-70.

Chalé-Rush A, Burgess JR, Mattes RD. Evidence for human orosensory (taste?) sensitivity to free fatty acids. Chem Senses 2007;32:423-31.

Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. Brain 2002;125:86-101.

García J, Kimeldorf DJ, Koelling RA et al. Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science 1955;122:157-8.

Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 2002;22:10819-28.

Gottfried JA, Dolan RJ. Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. Nat Neurosci 2004;7:1144-52.

Gottfried JA, Dolan RJ. The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. Neuron 2003;39:375-86.

Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. Science 2003;301:1104-7.

Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. Neuropsychologia 2004;42:371-8.

Jackson JH, Stewart P. Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with the intellectual aura (dreamy state) in a patient who had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporo-sphenoidal lobe. Brain 1899;22:534-49.

Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet 2002;30:175-9.

Karlson P, Luscher M. Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. Nature 1959;183:55-6.

Kunst-Wilson WR, Zajonc RB. Affective discrimination of stimuli that cannot be recognized. Science 1980;207:557-8.

Maeztu L, Sanz C, Andueza S et al. 2001. Characterization of espresso coffee aroma by static headspace GC-MS and sensory flavor profile. J Agric Food Chem 2001;49:5437-44.

McClintock MK, Bullivant S, Jacob S et al. Human body scents: conscious perceptions and biological effects. Chem Senses 2005;30 Suppl 1:i135-7.

McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression. Nature 1971;229:244-5.

McGurk H, MacDonald J. Hearing lips and seeing voices. Nature 1976;264:746-8.

Morrot G, Brochet F, Dubourdieu D. The color of odors. Brain Lang 2001;79:309-20.

O'Doherty J, Rolls ET, Francis S et al. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. Neuroreport 2000;11:893-7.

Ober C, Weitkamp LR, Cox N et al. HLA and mate choice in humans. Am J Hum Genet 1997;61:497-504.

Pelosi P. Perireceptor events in olfaction. J Neurobiol 1996;30:3-19.

Pelosi P. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. Cell Mol Life Sci 2001;58:503-9.

Rall W, Shepherd GM, Reese TS, Brightman MW. Dendrodendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb. Exp Neurol 1966;14:44-56.

Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. Eur J Neurosci 2003;18:695-703.

Russell MJ. Human olfactory communication. Nature 1976;260:520-2.

Shepherd GM. Physiological evidence for dendrodendritic synaptic interactions in the rabbit's olfactory glomerulus. Brain Res 1971;32:212-7.

Shepherd GM. The human sense of smell: are we better than we think? PLoS Biol 2004;2:E146.

Small DM, Voss J, Mak YE et al. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. J Neurophysiol 2004;92:1892-903.

Steiner JE. The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. Symp Oral Sens Percept 1973;(4):254-78.

Stevenson R. Associative learning and odor quality perception: how sniffing an odor mixture can alter the smell of its parts. Learn Motiv 2001;32:154-77.

Tanabe T, Iino M, Takagi SF. Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. J Neurophysiol 1975;38:1284-96.

West SE, Doty RL. Influence of epilepsy and temporal lobe resection on olfactory function. Epilepsia 1995;36:531-42.

Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:4119-24.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. Nature 1992;360:339-40.

Revisiones

Amoore JE. Stereochemical theory of olfaction. Nature 1963;199:912-3.

Berridge KC. Pleasures of the brain. Brain Cogn 2003;52:106-28.

Gottfried JA, Zald DH. On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. Brain Res Brain Res Rev 2005;50:287-304.

Leon M, Johnson BA. Olfactory coding in the mammalian olfactory bulb. Brain Res Rev 2003;42:23-32.

Libros

Carde R, Mafra-Neto A, eds. Mechanisms of flight of male moths to pheromone. Insect pheromone research: new directions. New York: Chapman and Hall, 1997.

Dravnieks, A. Atlas of odor character profiles. Philadelphia: ASTM, 1992.

Gottfried J, ed. Smell: central nervous processing. Taste and smell. Basel: Karger, 2006.

Le Guérer A, ed. Olfaction and cognition: a philosophical and psychoanalytic view. Olfaction, taste and cognition. New York: Cambridge University Press, 2002.

Monod J. Le hasard et la nécessité; essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Paris: Editions du Seuil, 1970.

Margado I. Cómo percibimos el mundo. Barcelona: Ariel, 2012.

Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Co, 1954.

Proust M. Por el camino de Swann. Madrid: Calpe, 1920.

Rouby C. Olfaction, taste, and cognition. New York: Cambridge University Press, 2002.

Shepherd GM, Chen WR et al. Olfactory bulb. En: Shepherd GM, ed. The synaptic organization of the brain. Oxford: New York: Oxford University Press, 2004; p. 165-216.

Takeuchi H, Kurahashi T, eds. Olfaction and taste. Amsterdam, New York: Elsevier, 2008.

Willis MA, ed. Odor plumes and animal orientation. Olfaction and taste. Amsterdam, New York: Elsevier, 2008.

Wolfe JM. Sensation & perception. Sunderland: Sinauer Associates, 2009.

Control motor y cognición motora

14

M. P. Aivar Rodríguez

Resumen conceptual

✓ Cualquier acto motor, incluyendo incluso las más simples respuestas reflejas, es el resultado de la actividad simultánea y coordinada de múltiples centros corticales y subcorticales. Como se verá en este capítulo, existen diversas áreas, tanto en la corteza como a nivel subcortical, que tienen un importante papel en el proceso de control de los movimientos. Estas áreas funcionan de manera coordinada gracias a las densas conexiones existentes entre ellas, que dan por resultado numerosos circuitos de carácter bidireccional. Esta actividad coordinada implica también complejos sistemas de modulación mutua tanto a nivel local como entre distintas áreas. Uno de los resultados más destacables de esta compleja organización es la redundancia: los mismos aspectos de un movimiento pueden ser generados de maneras muy diferentes en función de los centros que estén más activos en ese momento. Esta redundancia revierte también en una mayor flexibilidad y adaptabilidad de las acciones, como puede verse en los procesos de aprendizaje motor o de recuperación tras una lesión. En este capítulo se insistirá en el hecho de que la actividad de las diferentes áreas motoras está estrechamente relacionada con la actividad que ocurre en los núcleos sensoriales de la corteza, de modo que cualquier acción implica un alto grado de integración sensoriomotora.

Objetivos de aprendizaje

- Entender la complejidad de los procesos implicados en el control motor y la estrecha relación entre éstos y los procesos sensoriales (ciclo perceptivomotor).
- Apreciar la complejidad de los procesos de control motor (unidad de control, grados de libertad, aprendizaje motor) y cómo ésta afecta al estudio de sus bases neuronales.
- Conocer las características anatómicas básicas de los distintos tipos de tejido muscular.
- Comprender cómo se produce la contracción muscular.
- Conocer las diferentes áreas del sistema nervioso implicadas en el control del movimiento, tanto a nivel cortical como subcortical, y su papel.
- Entender la estrecha interrelación entre los diferentes núcleos de control motor tanto a nivel anatómico como funcional y su actividad coordinada.
- Analizar el papel de los diferentes niveles de control motor y su interacción con los procesos perceptivos a través de algunos ejemplos.
- Comprender las características de algunas afecciones que resultan de trastornos en los núcleos motores.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DEL CONTROL MOTOR

> «No percibimos que haya nada entre la acción y la ejecución. Claro que intervienen todo tipo de procesos neuromusculares, pero de ellos no sabemos absolutamente nada. No bien pensamos en el acto, cuando lo hacemos, y eso es todo lo que la introspección nos informa sobre esta cuestión.»
>
> WILLIAM JAMES (1890/1989), *Principios de Psicología*

Imagine el lector que está paseando en bicicleta por su ciudad. ¿Qué acciones está llevando a cabo? Por un lado, mantiene el equilibrio para no caerse de la bicicleta. A la par pedalea con fuerza, moviendo cada pierna alternativamente para lograr la velocidad que desea. Al mismo tiempo, utiliza sus brazos para torcer el manillar, y sus manos, para frenar, si es necesario. En todo momento está atento a lo que le rodea, en caso de que necesite cambiar el curso o detenerse. Todas estas acciones parecen fáciles y se desencadenan de una forma fluida como ilustra la cita de William James con la que hemos iniciado el capítulo. Sin embargo, es posible que todavía recuerde que no parecían tan sencillas la primera vez que se subió a una bicicleta.

Este ejemplo ilustra muy bien la gran complejidad de los procesos motores y su estrecha relación con los sistemas per-

ceptivos, especialmente el visual, el propioceptivo y el vestibular. Como se verá a lo largo del capítulo, los procesos de integración perceptivomotora son centrales en la comprensión de la acción. Cuáles son los procesos que permiten la selección de un patrón concreto de movimientos de entre todos los posibles para alcanzar una meta y cómo se produce la secuenciación de los movimientos y su coordinación temporal son otros aspectos relevantes para la comprensión del sistema motor. En este capítulo se describirán las características básicas de este sistema y los núcleos corticales y subcorticales más directamente implicados en el control del movimiento, y se explicará cómo a través de su funcionamiento surgen los patrones complejos de comportamiento que caracterizan al ser humano.

Características generales del sistema motor

El sistema motor es un sistema de gran complejidad (Fig. 14-1).

> Dado que incluso las acciones más simples requieren de la activación simultánea de diferentes grupos de músculos, el control de la acción se produce en muchos niveles del sistema nervioso, de forma paralela y coordinada.

Como se verá, existen complejos circuitos de tipo reflejo situados en la médula espinal que controlan algunas de las respuestas más rápidas y adaptativas (como el mantenimiento del equilibrio al caminar en un terreno desnivelado). Por otro lado, las diferentes áreas de la corteza motora y algunos núcleos de la corteza frontal tienen un papel central en el control de los movimientos voluntarios más complejos y de mayor precisión (coger objetos, tocar el piano, practicar deporte), mientras que algunos centros del tronco encefálico son responsables de los ajustes posturales necesarios durante la ejecución de estos movimientos. A su vez, el cerebelo y los ganglios basales, mediante conexiones con el tálamo, modulan de formas muy complejas (principalmente a través de procesos de inhibición) la actividad de los demás niveles, participando en procesos como el aprendizaje de nuevas destrezas motoras y permitiendo así que la conducta sea más flexible y adaptativa. Todos estos centros nerviosos están estrechamente interconectados a través de multitud de vías nerviosas, dando lugar a complejos sistemas de retroalimentación tanto excitadora como inhibidora. A su vez, todos los centros motores reciben axones de las diferentes áreas sensoriales, tanto primarias como de integración, algo fundamental, ya que posibilita la rápida corrección del movimiento y, por lo tanto, una mejor adaptación al medio.

Ciclo perceptivomotor

Aunque se aborden los procesos perceptivos y los procesos motores de forma independiente, es importante destacar que esta división es una división artificial: en realidad sería más correcto hablar de ciclo perceptivomotor.

> Los procesos perceptivos y motores coocurren siempre en cualquier tipo de acción: no sólo se utiliza información de los diferentes sentidos durante el control del movimiento, sino que la propia contracción muscular y el desplazamiento de los diferentes efectores producen señales sensoriales.

Esta estrecha interconexión entre elementos perceptivos y motores está presente en todos los niveles, como se irá destacando, y garantiza la flexibilidad y adaptabilidad de las acciones del individuo.

Perspectivas y problemas en el estudio del control motor

Uno de los grandes problemas a la hora de entender el control del movimiento es que las características del propio proceso de control son mucho menos obvias de lo que puede

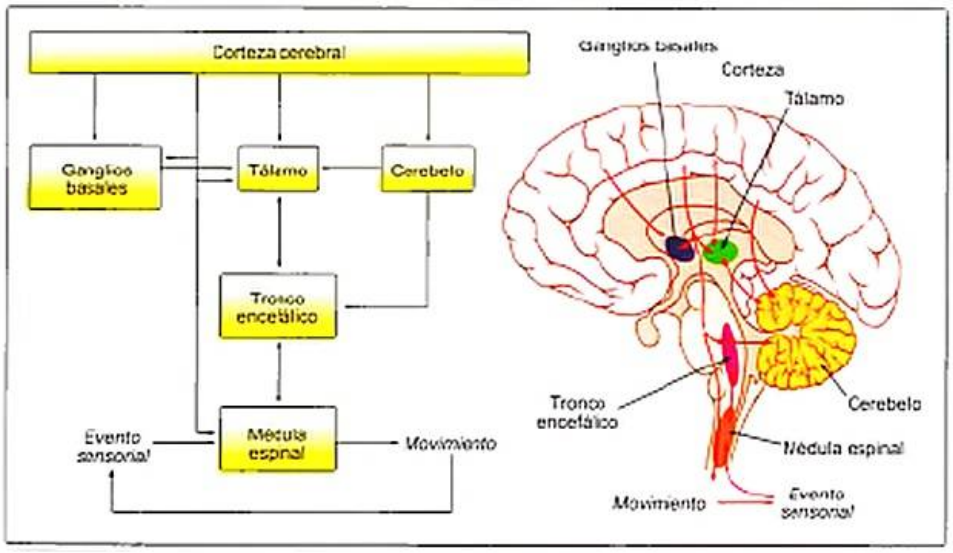


Figura 14-1. Esquema con los diferentes niveles del sistema motor y su localización anatómica. El esquema representa los principales núcleos implicados en el control motor y las conexiones entre ellos. Como puede observarse, la corteza cerebral tanto envía como recibe conexiones de diferentes núcleos que ejercen así un efecto modulador. Tales núcleos son los ganglios basales (azul), el tálamo (verde), el cerebelo (amarillo) y el tronco encefálico (violeta). A su vez, las señales del sistema nervioso central se trasmiten a los efectores a través de la médula espinal (naranja).

parecer en un primer momento. Por ejemplo, imagine el lector que quiere tocar la punta de su nariz. ¿Cómo llevaría a cabo este movimiento? Si es una persona diestra, probablemente realizará un movimiento directo con su mano derecha desde el lugar en el que se encuentra su dedo índice hasta la punta de su nariz, sin tocar ninguna otra parte del cuerpo ni tampoco ninguno de los objetos que le rodean. Sin embargo, es importante pensar en que existen muchas otras formas de realizar esta acción: podría haber escogido cualquier otro dedo, o la mano izquierda, y podría haber realizado un movimiento completamente distinto, como pasar un brazo por encima y por detrás de la cabeza antes de llegar a la nariz, o mover la cabeza, en lugar del brazo, hasta el dedo. También se podría haber variado la velocidad del movimiento de infinitas maneras, dado que las instrucciones no especificaban ningún intervalo temporal para realizar la acción.

Este ejemplo ilustra algunos de los problemas más complejos que se plantean al estudiar cómo los organismos controlan sus movimientos y el papel que en este control desempeña el sistema nervioso central (SNC). Estos problemas pueden resumirse en dos, que ahora se discutirán: ¿cuál es la unidad de control del movimiento? y ¿cómo se resuelve el problema de los múltiples grados de libertad disponibles? El problema de *la unidad de control* del movimiento hace referencia al hecho de que no se sabe qué aspectos del movimiento son controlados de forma específica a nivel cortical. El proceso de planificación del movimiento podría dar como resultado la trayectoria completa que se ha de realizar para alcanzar el objetivo, o los ángulos consecutivos que tienen que adoptar las distintas articulaciones a lo largo del movimiento, o el grado de contracción específica que tiene que adoptar cada músculo en cada momento mientras se lleva a cabo la acción (fig. 14-2). Sin embargo, para controlar la actividad muscular adecuadamente en cualquiera de estos tres niveles, el supuesto controlador central tendría que conocer también las reglas físicas que afectan a los músculos durante el movimiento (gravedad, fuerzas cinéticas que se desarrollan durante el desplazamiento, inercia, etc.), las cantidades de masa muscular implicadas en función del músculo activado (no todos los músculos tienen las mismas características), la longitud y orientación de cada extremidad en el momento presente (posición inicial), el estado actual de cada músculo (p. ej., el grado de cansancio muscular), etc. Si además se incluye el plano temporal, hay que tener en cuenta que la secuencia de movimientos ha de ser organizada de modo que la contracción muscular de cada músculo se produzca coordinadamente y en el momento adecuado. Por último, sería necesario también mantener un control constante del grado de contracción muscular que ocurre durante la ejecución, de modo que el movimiento tenga lugar con la fuerza y la velocidad deseadas en función de la meta final de la acción (no es lo mismo coger una frágil copa de cristal que un *brick* de zumo). ¿Es realmente posible que el SNC supervise la acción a todos estos niveles?

Aunque inicialmente el estudio de las áreas motoras cerebrales estaba guiado por presunciones de este tipo, de hecho los modelos actuales del control motor se han ido desplazando hacia perspectivas más complejas (Recuadro 14-1). El modelo clásico de control del movimiento podría ser denominado el modelo marioneta: se presupone que hay un ejecutor central (la corteza motora) que elige qué movimiento realizar, calcula todas las variables relevantes y manda las órdenes adecuadas en el momento correcto para que los niveles inferiores (músculos y médula espinal) ejecuten la acción. Para este modelo, el problema principal es explicar, como se ha señalado, cómo es posible para un sistema especificar de forma precisa todas las variables que son relevantes para la realización de un movimiento (que, de hecho, varían a lo largo de la ejecución). Los modelos actuales, en contraposición, pueden ser caracterizados como modelos de control distribuido: la ejecución de la acción, entendida a nivel funcional como el logro de ciertas metas, engloba al organismo en su globalidad, de modo que todos los niveles participan en la definición de las variables relevantes y su control. Este modelo supondría, por lo tanto, una forma de control que no necesita el conocimiento explícito de todas las leyes implicadas en la acción, aunque las utilice *de facto*.

Como muy bien expone Schwartz (1994), el abandono del primer tipo de modelo a favor del segundo ha ocurrido –entre otras razones– por algunos de los fracasos obtenidos en el estudio de las áreas motoras. Desde una perspectiva localiza-

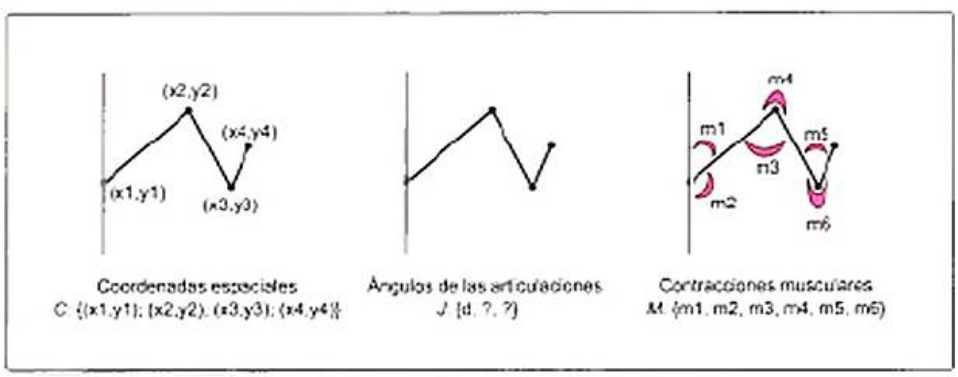


Figura 14-2. Algunos de los posibles niveles de control motor. Este diagrama recoge, de forma esquemática, tres posibles maneras (de entre muchas otras) de modelizar cómo un controlador llega a una determinada postura (suponiendo un espacio bidimensional, mucho más simple que el espacio real). En el primer caso, la postura es determinada en función de sus coordenadas espaciales: a cada parte de la extremidad se le asigna una posición concreta en el espacio mediante una serie de coordenadas *x* e *y* específicas. En el segundo caso, la postura es definida en función del *ángulo* que se establece para cada articulación, aunque esto requiere conocimiento sobre la longitud de cada segmento para que la posición final sea la deseada. En el tercer caso, la postura es determinada como un conjunto de *grados de contracción* aplicados a cada uno de los músculos implicados en el sistema. Este tercer modelo requiere conocer variables adicionales, como la fuerza de la gravedad, que puedan afectar a la extremidad y que deban ser compensadas mediante la contracción muscular.

Recuadro 14-1. Del concepto de arco reflejo al ciclo percepción-acción

Desde una perspectiva histórico-teórica es importante señalar que la forma de entender el movimiento en el ámbito del control motor se ha transformado radicalmente desde los modelos clásicos de carácter más mecanicista hasta los complejos modelos dinámicos del momento actual. En esta dirección, puede señalarse que existe cada vez un mayor acuerdo en la insuficiencia del concepto clásico de reflejo como modelo básico y general de todo tipo de comportamiento.

Bajo la concepción clásica del reflejo se entiende que existe una relación directa entre un estímulo sensorial y una respuesta motora, de modo que la estimulación de ciertos receptores sensoriales provoca, de modo automático (no voluntario), balístico y muy a menudo no consciente, el desencadenamiento de una respuesta motora. Esta forma de entender el comportamiento se puede remontar a la obra del filósofo Descartes, quien diferenciaba entre la *res cogitans* o «parte pensante», de origen divino y responsable de los movimientos voluntarios, y la *res extensa* o «parte corporal», de carácter material y mecánico, que era entendida como una máquina (tomando como modelo las estatuas móviles populares en esa época). Desde este planteamiento dualista Descartes consideraba que muchas de las acciones de los seres humanos y todas las acciones de los demás organismos (que no poseían *res cogitans*) eran el resultado automático del efecto de algún estímulo sensorial.

Los trabajos posteriores sobre el movimiento de los animales de la escuela yatromecánica italiana (siglo XVII), el estudio de las bases fisiológicas de los reflejos animales desarrollado por Whytt (siglo XVIII) y el descubrimiento de las raíces sensoriales y motoras de los nervios espinales llevado a cabo por Bell y Magendie (siglo XIX) contribuyeron a la generalización del modelo de reflejo en la explicación del comportamiento. Sin embargo, el modelo de *arco reflejo*, denominado así por la forma en la que conectan las vías aferentes y eferentes en la médula espinal, empezó a ser claramente insuficiente en la explicación de la mayoría de los comportamientos, no sólo humanos, sino también animales, desde finales del siglo XIX. En esta época, autores como Sherrington, Dewey o James comenzaron a insistir en el carácter integrador y plástico del sistema nervioso y en la continua interacción entre los diferentes niveles, entendiendo los reflejos no como «el modelo» de todo comportamiento, sino como la expresión más simple de una reacción al medio. A su vez, los trabajos de Bernstein sobre los procesos de coordinación motora (1967), así como algunas investigaciones recientes en el ámbito de la biomecánica que toman como modelo la descripción en términos de sistemas dinámicos (desarrolladas por autores como Kelso, Turvey, Feldman, Kugler o Reed) han llevado a una nueva concepción del movimiento que insiste en las metas como el elemento central para entender no sólo cómo se planifica la acción sino también cómo ésta tiene lugar. Desde esta perspectiva, se considera que las características de los movimientos no están determinadas en todos sus detalles desde un controlador central, sino que más bien son el resultado emergente de las características dinámicas del funcionamiento global del sistema motor. Por lo tanto, son las metas o propósitos globales de la acción las que determinan de una manera dinámica cómo se define la trayectoria o la velocidad a lo largo de la ejecución y cómo se modifican estas variables en caso de necesidad. Al respecto, puede decirse que se está generalizando una perspectiva mucho más compleja del control motor, como puede observarse en el reciente libro de Rosenbaum (2010), que entiende que los movimientos propositivos permiten el establecimiento y la continuación de ciclos perceptivomotores de carácter complejo, en lugar de ser una mera respuesta automática al *input* sensorial. Ésta es la perspectiva que se utilizará a lo largo de este capítulo.

cionista se suponía que ciertos aspectos del movimiento estarían codificados de forma específica en ciertas estructuras del SNC. Sin embargo, los resultados han ido mostrando, como luego se verá con más detalle, que existen múltiples áreas implicadas de forma simultánea en el control del movimiento y que su actividad muestra patrones complejos altamente relacionados, lo que sugiere un control tanto distribuido como recurrente. Las correlaciones que se han establecido entre los patrones de actividad neuronal en las áreas motoras de la corteza y la activación de los músculos muestran que la actividad cortical es mucho más «gruesa» de lo que sería necesario para un control efectivo. También se ha visto que no hay una correspondencia uno a uno entre el comando neuronal y el movimiento resultante. Y además se sabe que, ante la presencia de un daño en una zona, la reducción en la actividad es compensada por otras zonas de la corteza. Todos estos resultados son más coherentes con un modelo de control distribuido.

El segundo problema relevante es el problema de la reducción de los grados de libertad del movimiento. Para entender su planteamiento se ha de partir de la premisa de que existen infinitas formas de realizar una misma acción. Como se vio en el ejemplo anterior, «tocarse la nariz» puede llevarse a cabo con distintos dedos, distintas manos y distintas trayectorias de los efectores. De hecho, incluso cuando se reducen las posibilidades a un efector y una trayectoria, sigue encontrándose el problema de que la misma trayectoria puede obtenerse con combinaciones diferentes de ángulos y grados de contracción muscular (p. ej., es posible mover más el codo o doblar menos la muñeca). La expresión *grados de libertad* hace referencia al número de formas independientes de variación presentes en un sistema. A nivel motor, el sistema hace referencia a las características de desplazamiento de un efector. Por ejemplo, las articulaciones del brazo (dejando fuera a la mano) sumarían un total de siete grados de libertad: el hombro puede moverse arriba y abajo, de lado a lado y también girar (tres grados de libertad), el codo puede doblarse y girar (dos grados de libertad más) y la muñeca puede moverse arriba y abajo y también girar (otros dos grados de libertad adicionales). Por lo tanto existen multitud de combinaciones de movimientos del hombro, codo y muñeca que, conjuntamente, conducirían a la misma posición final.

> El lector puede realizar la siguiente prueba: debe intentar doblar el dedo meñique de la mano izquierda sin mover, simultáneamente, el dedo anular. La dificultad de este movimiento es un ejemplo del funcionamiento sinérgico de ambos músculos.

Sin embargo, algunas de las características conocidas del sistema motor sugieren posibles formas en las que se podría reducir el número de grados de libertad del sistema. En primer lugar, se sabe que muchos músculos funcionan de forma sinérgica. El término sinergia hace referencia a las interacciones presentes entre distintos músculos y articulaciones que hacen que la actividad en uno de ellos afecte al otro. De este modo, se logra un efecto común sobre dos o más efectores o músculos con una única señal de control (sea ésta cuál fuere). Un ejemplo de sinergia se observa en los músculos de los dedos de la mano. Estos músculos están interconectados entre sí a nivel de los tendones, lo que facilita el movimiento coordinado de todos los dedos. Obviamente, es posible mover cada dedo de forma independiente, como se hace al teclear o al tocar el piano, pero esta habilidad requiere una inhibición constante de los demás músculos (es decir, anular la sinergia) y, por lo tanto, requiere mucha más práctica.

En segundo lugar, se sabe también que los movimientos de los adultos muestran un gran aprovechamiento de las fuerzas mecánicas que se generan durante la propia ejecución, como la inercia. Estas fuerzas mecánicas reducen el problema de los grados de libertad, porque su aprovechamiento hace innecesaria la especificación precisa de todos los aspectos implicados en el movimiento. Por ejemplo, durante la locomoción las piernas muestran un patrón cíclico con dos fases distintas: apoyo del pie sobre el suelo y balanceo de la pierna hacia delante. Esta segunda fase de balanceo no requiere, de hecho, ninguna contracción muscular específica en la pierna, ya que es posible aprovechar el efecto de la gravedad: se deja caer el pie y sólo se ajusta la contracción muscular de los músculos de la pierna al hacer contacto con el suelo (v. Material web, Contenido complementario, Robots andantes).

> El problema de la unidad de control del movimiento hace referencia al hecho de que no se sabe qué aspectos del movimiento son controlados de forma específica a nivel cortical, mientras que el problema de los grados de libertad del movimiento hace referencia al hecho de que existen infinitas formas de realizar una misma acción.

La acción y sus interrelaciones con otros procesos psicológicos

A un nivel más general, puede decirse que la acción sirve fácilmente de eje para relacionar entre sí muchos de los procesos psicológicos que se abordan de forma independiente en este manual, pero que normalmente ocurren de forma simultánea. Por ejemplo: imagine el lector que entra en la cocina porque tiene sed y quiere beber un vaso de agua. En primer lugar, deberá encontrar dónde está el vaso. Para ello será necesaria la realización de movimientos oculares exploratorios, cuyo patrón dependerá de múltiples variables de tipo cognitivo y atencional, entre ellas la familiaridad con la cocina en la que se encuentra (v. caps. 16 y 17). La exploración no se limitará a los movimientos oculares, sino que, muy probablemente, implique también movimientos de la cabeza, del tronco y puede que incluso del cuerpo entero, todos ellos coordinados entre sí gracias a la actividad de múltiples núcleos corticales y subcorticales, como luego se explicará. Durante la exploración, obviamente, se utilizará la información visual para desenvolverse en la habitación y determinar cuál de los objetos que se ven es un vaso (v. caps. 9, 10 y 27). Una vez que se localice el vaso, será necesario acercarse a él (movimiento coordinado de todo el cuerpo), extender la mano y cogerlo. Durante todo el proceso de aproximación, será necesario mantener la mirada en el vaso, de modo que sea posible guiar visualmente el movimiento (integración sensoriomotora). A su vez, las señales propioceptivas primero y táctiles después (v. cap. 12) aportarán información acerca de la trayectoria de la mano, la fuerza ejercida una vez que los dedos entren en contacto con el vaso, su adecuación en función del peso y de la rugosidad de la superficie del vaso, etc. De forma paralela, el éxito en la ejecución de la acción y la proximidad de una experiencia positiva (calmar la sed) producirán una respuesta emocional de satisfacción (v. caps. 21 y 25). Se podría continuar con un análisis similar de las acciones posteriores, como el proceso de llenar el vaso de agua, acercarlo a la boca y beber. Lo relevante del ejemplo es que permite mostrar que la acción propositiva, entendida en su nivel más global, es uno de los ámbitos donde más claramente se ven las interrelaciones entre los diferentes procesos.

> Las áreas motoras de la corteza se encuentran conectadas de forma bidireccional con las diferentes áreas sensoriales, primarias y secundarias, y con las áreas principalmente implicadas en los procesos atencionales, emocionales y motivacionales.

MÚSCULOS

Todas las acciones del individuo se producen, en último término, a través de la contracción muscular. Los músculos están formados por fibras elásticas que pueden cambiar su longitud y su tensión. Los músculos esqueléticos están conectados a los huesos a través de los tendones. Estos músculos a menudo están organizados en grupos con acciones opuestas: mientras los agonistas desplazan la extremidad en una dirección, los antagonistas la mueven en la dirección opuesta.

> El bíceps y el tríceps forman un par de músculos antagonistas: cuando el bíceps se contrae el tríceps se relaja, permitiendo así el movimiento del antebrazo.

Muchos de los órganos están también formados por músculos, como los músculos cardíacos y los lisos (Fig. 14-3). Éstos se caracterizan por ser capaces de generar patrones rítmicos de contracción o por su capacidad de producir un estado de contracción continua de baja intensidad.

> La contracción muscular consiste en la producción de fuerza, de modo que sea posible el desplazamiento del sistema óseo o de los tejidos que forman los órganos.

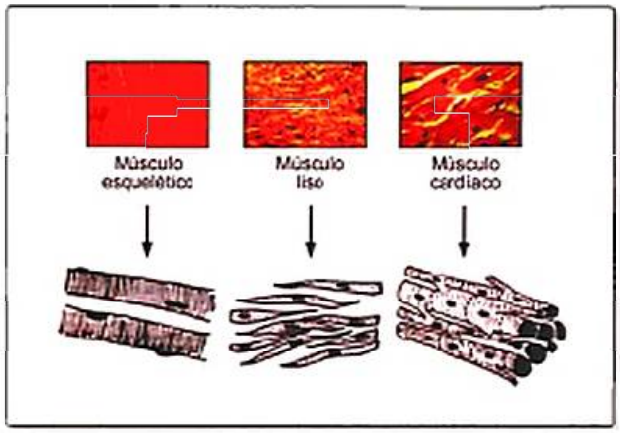


Figura 14-3. Tipos de tejido muscular. Se muestran distintos tipos de tejido muscular y una representación esquemática de las fibras de cada tipo de tejido. Como puede observarse, las fibras de los músculos *esqueléticos* presentan un patrón característico de bandas claras y oscuras alternadas, los músculos *lisos* poseen fibras de menor tamaño y forma variable, y las fibras de los músculos *cardíacos* están conectadas entre sí formando un patrón en forma de red.

Características anatómicas y funcionales de los músculos esqueléticos

Los músculos esqueléticos son los que están implicados en la ejecución de las acciones voluntarias, ya que permiten el desplazamiento de los efectores.

> Los efectores son aquellas partes del cuerpo que pueden moverse, como los brazos, las piernas, la lengua o los ojos.

Estos músculos se denominan músculos estriados, ya que –vistos al microscopio– muestran un patrón característico de bandas claras y oscuras alternadas (Fig. 14-3).

A nivel macroscópico los músculos estriados se componen de dos tipos de fibras: fibras intrafusales y fibras extrafusales. Las fibras intrafusales se sitúan en la parte interior del músculo, rodeadas por las fibras extrafusales. Estas fibras son en realidad órganos sensoriales (los husos musculares) y permiten conocer el estado del músculo durante la contracción. Más adelante se analizarán sus características y funcionamiento en mayor detalle. Las fibras extrafusales son las fibras musculares propiamente dichas, ya que son las que producen la contracción del músculo. Estas fibras tienen un diámetro de entre 10 y 80 μ y están inervadas por motoneuronas α. En su exterior están rodeadas por una membrana denominada sarcolema. Esta membrana se fusiona en los extremos con las fibras tendinosas, permitiendo la sujeción del músculo a la estructura ósea (Fig. 14-4).

Centrándose en las fibras extrafusales, la primera característica que hay que destacar es que cada fibra está inervada por una única motoneurona α. Cada motoneurona α, sin embargo, inerva muchas fibras musculares, que están normalmente repartidas por un área extensa del músculo (Fig. 14-5). La unidad formada por una motoneurona α y las fibras musculares que ésta inerva se denomina unidad motora. La unidad motora es la unidad básica en el control del movimiento, dado que todas las fibras musculares de la unidad motora se activarán al unísono al ser excitadas por la motoneurona α. Diferentes músculos muestran una diferente concentración de fibras musculares en cada unidad motora, y esta concentración depende del grado de precisión requerido en los movimientos que ejecutan.

Dado que es la actividad de la motoneurona α la que inicia la contracción muscular, como luego se verá, esta organiza-

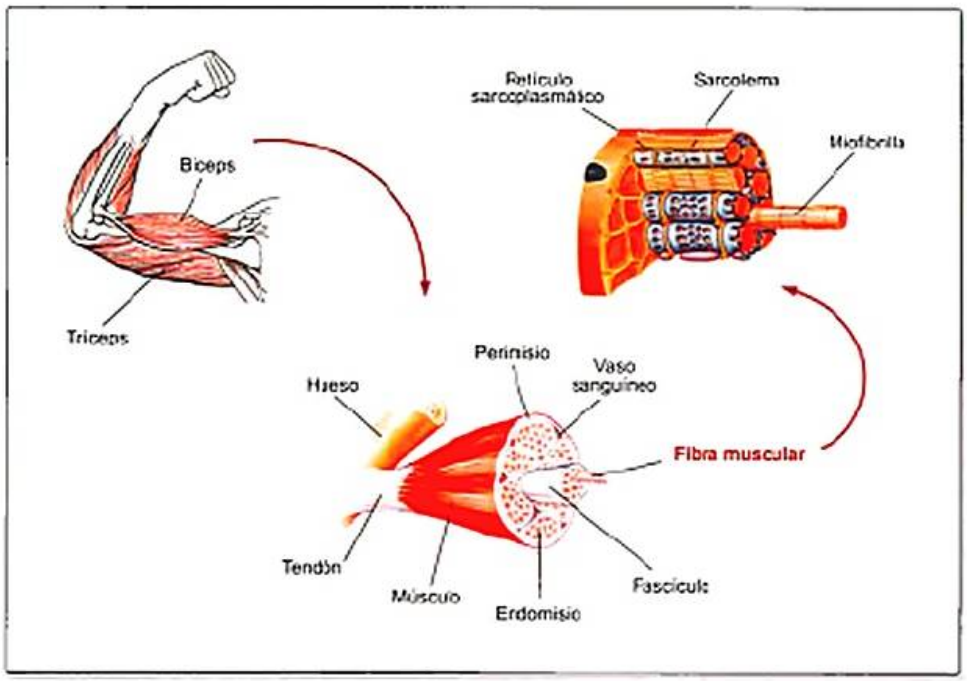


Figura 14-4. Estructura macroscópica y microscópica del músculo estriado. En el esquema puede observarse tanto la conexión del músculo al hueso a través del tendón como la subdivisión del músculo en fascículos y fibras musculares y la estructura microscópica de éstas. El músculo está formado por múltiples fascículos independientes, rodeados de una membrana de tejido conjuntivo denominada *perimisio*. A su vez, dentro de cada fascículo se pueden distinguir múltiples fibras musculares diferentes, las cuales están cubiertas de una membrana de tejido conjuntivo denominada *endomisio*. El músculo recibe oxígeno y nutrientes a través de los vasos sanguíneos que lo rodean. A nivel microscópico cada fibra muscular está formada por un conjunto de miofibrillas rodeadas por una membrana denominada sarcolema. El *retículo sarcoplásmico* (en azul) rodea cada miofibrilla, lo que permite la rápida difusión de moléculas en el interior de la fibra muscular.

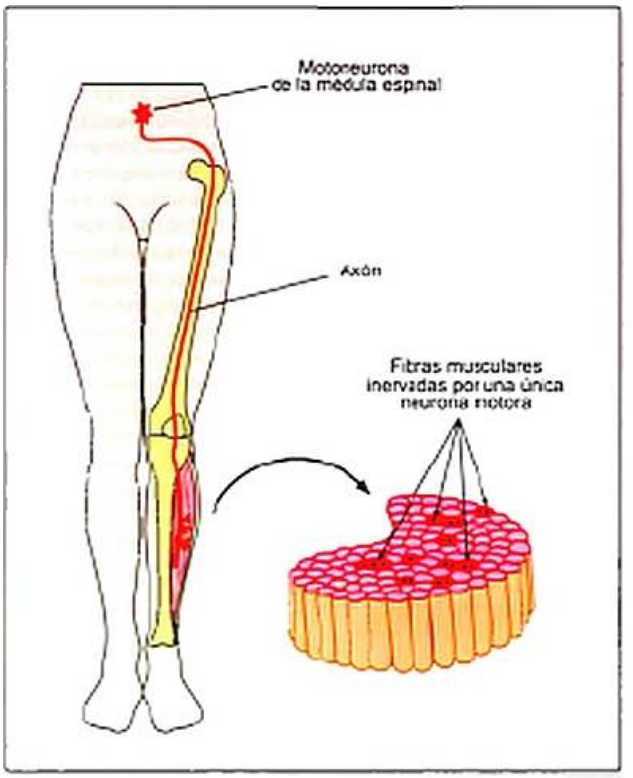


Figura 14-5. Representación de una unidad motora. El esquema representa una motoneurona α y las fibras musculares que ésta inerva. Como puede observarse en la sección transversal, las fibras musculares de la unidad motora están repartidas por una sección amplia del músculo.

ción en unidades motoras significa que el control de la contracción de un músculo es distribuido: la activación de una única unidad motora produce una contracción débil sobre una amplia región del músculo, por lo que es necesario activar un mayor número de unidades motoras para que se produzca un incremento en la fuerza de la contracción muscular. Al respecto, pueden distinguirse dos variables en el control de la contracción muscular: el número de unidades motoras activas en un momento dado (dimensión espacial) y la tasa de disparo o número de potenciales de acción de cada motoneurona α (dimensión temporal).

En general, cuando se inicia la contracción de un músculo, las primeras unidades motoras que se activan son las más pequeñas y débiles, y progresivamente se va incrementado el número de unidades motoras activas, lo que produce un incremento progresivo en la fuerza de la contracción muscular. Conforme se incrementa el esfuerzo realizado, a la activación de más unidades motoras se une un incremento en la tasa de disparo de las motoneuronas α. La contracción sostenida del músculo se logra mediante la activación asincrónica de diferentes unidades motoras, es decir, incluso cuando el músculo alcanza el grado máximo de contracción no se encuentran activas todas sus unidades motoras, ya que esto produciría daños en el tendón o la rotura de las fibras. Además, y debido al carácter distribuido de las unidades motoras, las diferentes acciones que implican al mismo músculo suelen ser realizadas mediante la activación de diferentes unidades motoras. Esto es así porque las consecuencias mecánicas de la activación de cada unidad motora sobre la contracción global del músculo son diferentes.

Los músculos se diferencian unos de otros en la concentración de fibras musculares por unidad motora. Los músculos de mayor tamaño tienen normalmente miles de fibras musculares en cada unidad motora, lo que permite ejercer mucha fuerza durante la contracción. Los músculos más pequeños o aquellos que requieren un mayor control al estar implicados en la ejecución de movimientos de mayor precisión (como los de los ojos o los dedos) tienen pocas fibras musculares en cada unidad motora. Dado que las unidades motoras se activan de forma progresiva y selectiva durante la contracción muscular, el hecho de que cada unidad motora abarque pocas fibras musculares significa que el control de la contracción podrá graduarse de una forma muy precisa.

A nivel microscópico se encuentra que las fibras musculares están organizadas en subunidades, llamadas miofibrillas, organizadas en haces y rodeadas por el retículo sarcoplásmico (Fig. 14-4). El retículo sarcoplásmico es un sistema complejo de túbulos y cavidades que recorre toda la fibra muscular y permite la difusión de moléculas por toda su extensión. Como se verá, la presencia de calcio en el retículo sarcoplásmico es esencial para la contracción muscular. Las miofibrillas se dividen en sarcómeros, que son las unidades funcionales básicas en el proceso de contracción muscular. Los sarcómeros están compuestos por filamentos alternados de miosina y actina, que son los que generan el patrón de bandas claras (actina) y oscuras (miosina) característico de los músculos estriados (Fig. 14-6). Los filamentos de actina (finos) se sobreponen parcialmente sobre los filamentos de miosina (gruesos). A su vez, los filamentos de miosina poseen unas pequeñas proyecciones laterales, o puentes cruzados, que interaccionan con los filamentos de actina durante la contracción muscular, como se verá a continuación.

> La unidad motora (formada por una motoneurona α y las fibras musculares que ésta inerva) es la unidad básica en el control del movimiento, dado que todas las fibras musculares de la unidad motora se activarán al unísono al ser excitadas por la motoneurona α. Los sarcómeros son las unidades funcionales básicas en el proceso de contracción muscular.

Características de los músculos cardíaco y liso

Los músculos cardíacos son los músculos que forman el corazón y son controlados por el sistema nervioso autónomo. También son músculos estriados, aunque su característica principal es que, a diferencia de lo que ocurre en los músculos esqueléticos, las fibras están interconectadas entre sí en lugar de ser independientes (Fig. 14-3) (v. Material web. Contenido complementario. Tipos de fibras musculares). Desde el punto de vista anatómico, esta organización de fibras interconectadas genera un patrón en forma de red que permite que la activación generada por la estimulación nerviosa se extienda por todo el músculo. De esta manera, la contracción de todas las fibras en cada latido del corazón se produce al unísono.

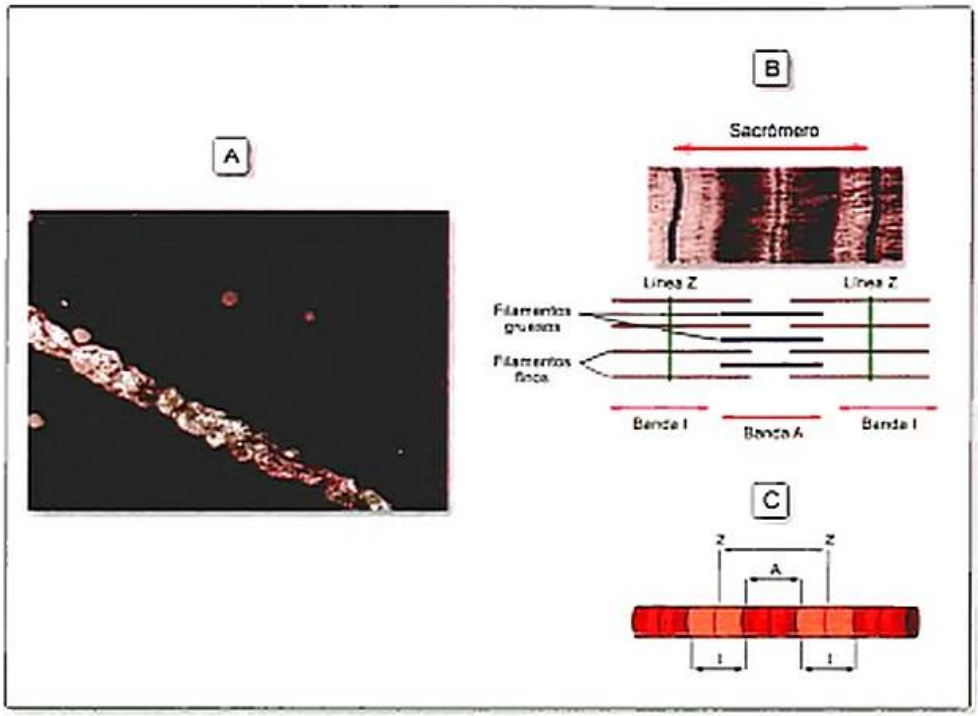


Figura 14-6. Características básicas de las miofibrillas del músculo estriado. A) Micrografía electrónica de las miofibrillas del músculo estriado, en la que se observa claramente el patrón alternado de bandas claras y oscuras. B) Se observa con mayor detalle que el patrón de bandas alternadas es generado por los filamentos de actina, o filamentos finos (banda I), y los filamentos de miosina, o filamentos gruesos (banda A) presentes en cada uno de los sarcómeros (definidos como el espacio entre dos líneas Z). C) Representación tridimensional de una miofibrilla, señalando las partes que la componen: Z indica las líneas Z que delimitan cada sarcómero, A indica la banda A formada por los filamentos de miosina, e I indica las bandas I formadas por los filamentos de actina.

Los músculos lisos forman parte de los órganos internos y están presentes también en los vasos sanguíneos y en la piel. Su control tampoco es voluntario, sino que depende del sistema nervioso autónomo y está ligado también a factores ambientales (concentración de sustancias en el líquido circundante, presencia de hormonas). Los músculos lisos están formados por fibras de menor tamaño, de un diámetro de entre 2 y 5 µm (Fig. 14-3). En función de sus características anatómicas, los músculos lisos pueden subdividirse en dos tipos. Los músculos lisos multiunitarios están compuestos por fibras lisas definidas, a menudo independientes unas de otras e inervadas por una única motoneurona. Se encuentra este tipo de músculo en las grandes arterias, los folículos pilosos o el iris del ojo. Los músculos lisos unitarios están compuestos por fibras que se distribuyen en láminas, haces o tubos, con la característica peculiar de que las membranas celulares de las diferentes fibras se adhieren unas a otras. Esto permite que la estimulación sobre una zona del músculo se extienda a las demás, produciendo como resultado una contracción al unísono de todo el músculo. Se encuentra este tipo de músculo en la mayoría de las vísceras del cuerpo y en muchos vasos sanguíneos.

Aunque anatómicamente los músculos cardíaco y liso son diferentes de los músculos esqueléticos, ambos están formados por fibras de actina y miosina parcialmente sobrepuestas, aunque en diferentes configuraciones en cada tipo de músculo.

> A pesar de que los estímulos que inician la contracción muscular sean diferentes y la forma macroscópica en la que ésta ocurre varíe para cada tipo de músculo, los tres tipos de músculo muestran el mismo proceso fisicoquímico durante la contracción muscular: la interacción entre las fibras de actina y miosina.

Contracción muscular

Para entender cómo ocurre la contracción muscular, el análisis se centrará ahora en los músculos esqueléticos. Puede ser útil equiparar el músculo a un muelle: los músculos, como los muelles, son instrumentos elásticos que pueden almacenar y transmitir energía sin sufrir deformación. Los músculos pueden flexionarse, es decir, reducir su tamaño y acumular tensión, durante la contracción. También pueden extenderse o estirarse, como cuando se realizan ejercicios de estiramiento. Mientras que la contracción está controlada por señales nerviosas, la extensión se produce de manera mecánica, ya sea por el efecto de un peso o por la contracción del músculo antagonista.

La contracción muscular es un proceso complejo, de carácter fisicoquímico, que consiste principalmente en un cambio en la longitud de las fibras musculares. Este cambio se produce por la interacción de los filamentos de actina y miosina debido a la presencia de calcio en los sarcómeros (Fig. 14-6).

Para entender mejor el proceso, se describirán secuencialmente cada una de sus fases.

1. Estimulación de la fibra muscular: la contracción muscular se desencadena cuando las motoneuronas α transmiten un potencial de acción a la fibra muscular. Las placas terminales son las zonas especializadas de la membrana muscular en las que se produce la unión entre la fibra muscular y los botones terminales de las motoneuronas α (Fig. 14-7). Cuando el potencial de acción alcanza el botón terminal, se produce la liberación de acetilcolina (v. apartado Acetilcolina en el cap. 2). La acetilcolina se une a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica, iniciando el proceso de contracción.

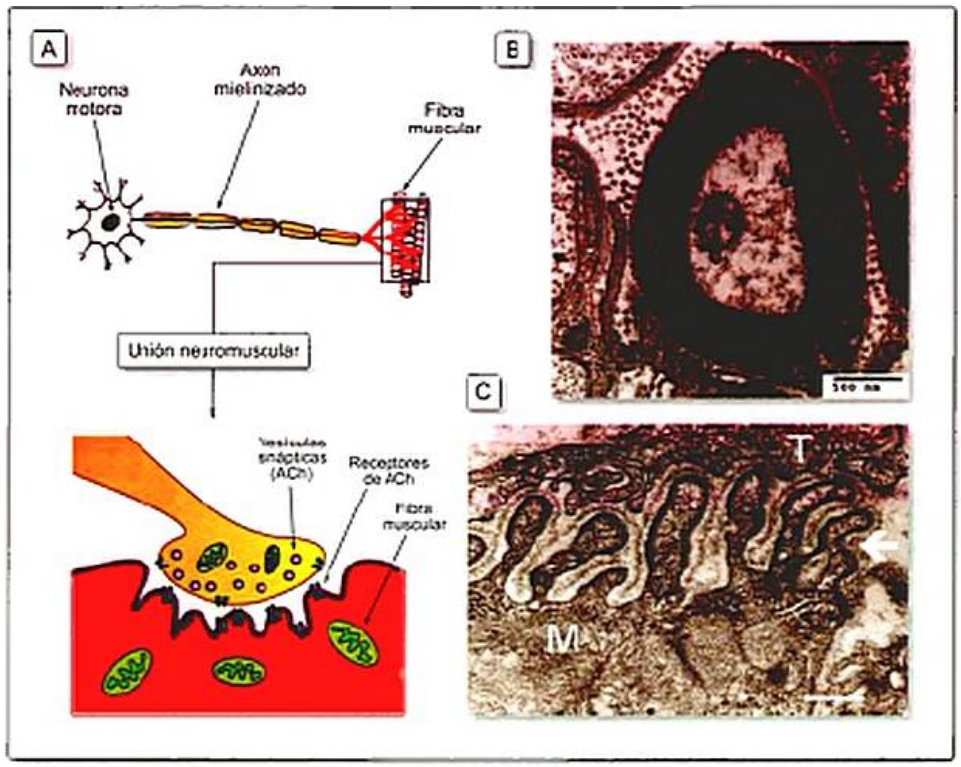


Figura 14-7. Unión neuromuscular. **A)** Esquema de la *unión neuromuscular*. La motoneurona α entra en contacto con la fibra muscular en la unión neuromuscular. La liberación de acetilcolina (ACh) en el espacio sináptico estimula la fibra muscular, iniciando el proceso de contracción. **B)** Micrografía electrónica del axón mielinizado (los múltiples aros que rodean al axón son las capas de mielina). **C)** Micrografía electrónica de la unión neuromuscular, en la que T señala el terminal del axón, M la fibra muscular, y la flecha los pliegues de unión característicos de la unión neuromuscular.

2. Despolarización y apertura de canales de calcio: la captación de la acetilcolina en los receptores postsinápticos produce la apertura de los canales de sodio/potasio de la membrana de la fibra muscular, lo que produce un potencial de placa terminal (de forma similar a como ocurren los potenciales de acción en las neuronas). La despolarización se extiende por toda la fibra muscular, activando a su vez la apertura de canales de calcio dependientes del voltaje de la fibra.
3. Entrada de calcio en las miofibrillas: el calcio presente en el retículo sarcoplásmico que rodea la fibra muscular (Fig. 14-4) se une a los canales activos y penetra en el citoplasma de las miofibrillas, extendiéndose por los sarcómeros.
4. Interacción entre las fibras de actina y miosina: los filamentos de actina (finos) y miosina (gruesos) muestran una alta afinidad química. Los filamentos de actina están compuestos por dos bandas entrelazadas en espiral, que muestran lugares altamente afines a los puentes cruzados de los filamentos de miosina (Fig. 14-8). En situaciones de reposo algunas moléculas presentes en el sarcómero (como la tropomiosina) ocultan estos lugares activos, inhibiendo la interacción entre ambos tipos de fibras. Sin embargo, la entrada de iones de calcio anula este efecto inhibidor, permitiendo que los puentes cruzados de los filamentos de miosina entren en contacto con los lugares activos de los filamentos de actina (v. Material web. Animaciones y vídeos. Interacción entre las fibras de actina y miosina).
5. Deslizamiento de los filamentos y contracción de la fibra muscular: como se ha mencionado, la presencia de calcio en los sarcómeros produce la unión entre las fibras de actina y miosina. Los puentes cruzados de la miosina se unen

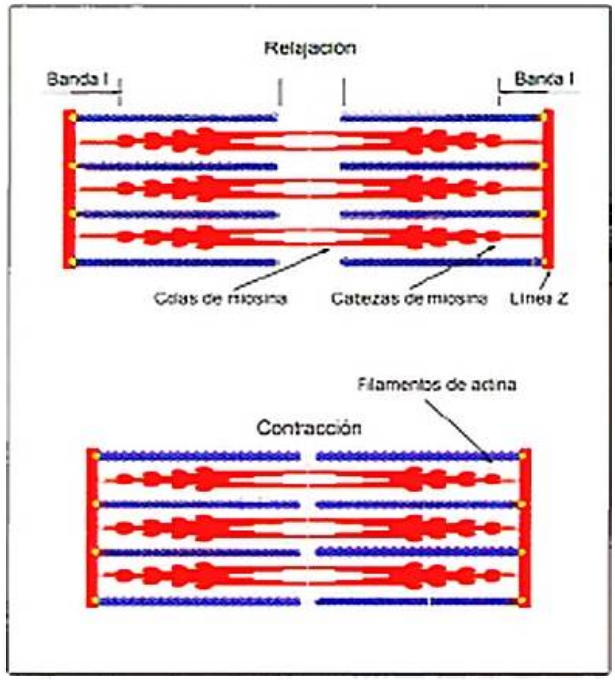


Figura 14-8. Interacción entre las fibras de actina y miosina de un sarcómero. Este esquema muestra cómo interactúan las fibras de actina y miosina durante la contracción muscular. Las fibras de *actina* están indicadas en azul y las de *miosina*, en rojo. Durante la relajación ambas fibras se encuentran separadas. Durante la contracción las *cabezas de miosina* entran en contacto con los lugares activos de las fibras de *actina*. Esta interacción de las fibras produce el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, lo que reduce el tamaño del sarcómero.

a los sitios activos de la actina, produciendo la hidrólisis de una molécula de adenosintrifosfato (ATP), la unidad básica de energía en el metabolismo celular. La descomposición del ATP produce la flexión de las cabezas de los puentes cruzados y el desplazamiento de las moléculas de actina sobre las de miosina (Fig. 14-8). La captación de una nueva molécula de ATP rompe la unión entre la miosina y la actina y lleva a que la miosina se una con el siguiente sitio activo del filamento de actina.

> La presencia de ATP es necesaria para que se rompa la unión entre la miosina y la actina. El *rigor mortis*, o rigidez muscular que se produce tras el fallecimiento, ocurre debido a que la ausencia de ATP impide la separación de los filamentos de miosina y actina.

El efecto global de esta interacción, posible sólo en la medida en que haya calcio y ATP (es decir, energía) en la fibra muscular, es el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, lo que reduce el tamaño global del sarcómero y, por extensión, el de la fibra muscular (v. Material web. Animaciones y vídeos. Representación dinámica del proceso de contracción muscular).

6. Bombeo de calcio: mientras ocurre la contracción muscular el calcio es bombeado de forma activa al exterior, desde el citoplasma de las miofibrillas hasta el retículo sarcoplásmico. En la medida en que continúe la estimulación nerviosa de la fibra muscular, se seguirá repitiendo el proceso de entrada de calcio e interacción de las fibras de miosina y actina. Cuando cesa la estimulación nerviosa, el calcio vuelve al retículo sarcoplásmico y cesa la contracción.

Como se ha comentado anteriormente, cada motoneurona α estimula a un subconjunto de fibras musculares dentro del músculo, o unidad motora. Cada potencial de acción en la motoneurona α libera suficiente neurotransmisor para generar un potencial de placa terminal y, por lo tanto, una contracción de las fibras musculares de esa unidad motora. Para lograr una contracción sostenida del músculo se produce un incremento en la tasa de potenciales de acción de la motoneurona α, mientras que para incrementar la fuerza de la contracción muscular es necesaria la excitación de múltiples motoneuronas α, es decir, la activación de varias unidades motoras en el mismo músculo. Por esta razón, las patologías que afectan a las motoneuronas α tienen un efecto devastador sobre las habilidades motoras (Recuadro 14-2).

> La contracción muscular es un proceso complejo, de carácter fisicoquímico, que consiste principalmente en un cambio en la longitud de las fibras musculares.

Retroalimentación sensorial

Los músculos esqueléticos poseen también receptores sensoriales (propioceptores), de modo que existe un ciclo continuo de retroalimentación durante la contracción muscular que permite ajustar rápidamente las características de ésta. Hay dos tipos de receptores sensoriales en los músculos: los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi (Fig. 14-9) (v. Material web. Contenido complementario. Diferentes tipos de tejido nervioso).

Los husos musculares, como se ha señalado, se encuentran en las fibras intrafusales del músculo. Son receptores sensoriales que responden principalmente a los cambios de longitud: cuando el músculo se alarga, los receptores sensoriales responden, cuando se acorta, dejan de responder. Los husos musculares están formados por fibras aferentes de dos tipos distintos (Ia y II) y por motoneuronas γ (Fig. 14-10 A). Aunque ambos tipos de fibras aferentes responden al estiramiento, las

Recuadro 14-2. La destrucción de motoneuronas en la poliomielitis

Una de las enfermedades que afecta de forma devastadora a las motoneuronas es la poliomielitis. Esta enfermedad contagiosa, producida por el virus de la polio, en un pequeño porcentaje de casos se desarrolla con un efecto del virus sobre el SNC. El virus invade las motoneuronas, tanto medulares como cerebrales, alcanzando primero los axones y luego el soma. Las neuronas que no son capaces de vencer al virus mueren, lo que produce debilidad muscular, parálisis, atrofia muscular e incluso muerte. Dados los terribles efectos de esta enfermedad, su vacuna se administra desde la temprana infancia.

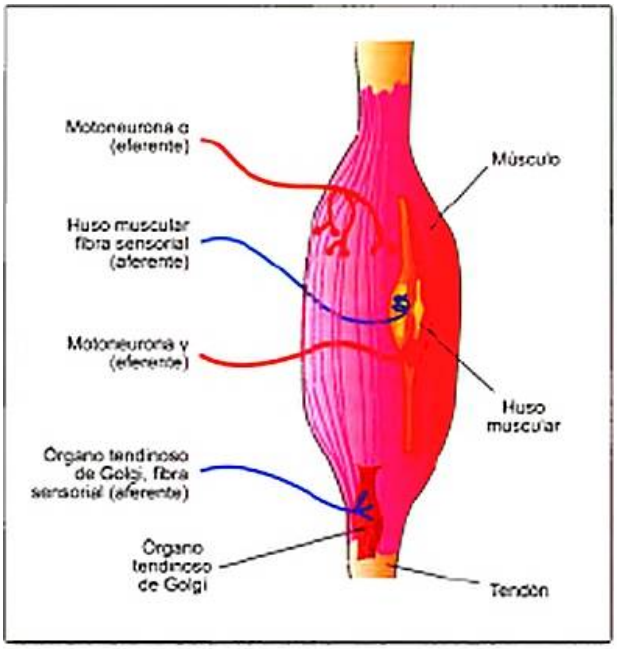


Figura 14-9. Receptores sensoriales en el músculo. Este esquema muestra los dos tipos de receptores sensoriales del músculo y su ubicación. Las fibras aferentes (sensoriales) provenientes de cada uno de los receptores están indicadas en color azul. A su vez se muestran, en color rojo, tanto las motoneuronas α, que estimulan al músculo, como las motoneuronas γ, que modulan el nivel de excitabilidad del huso muscular.

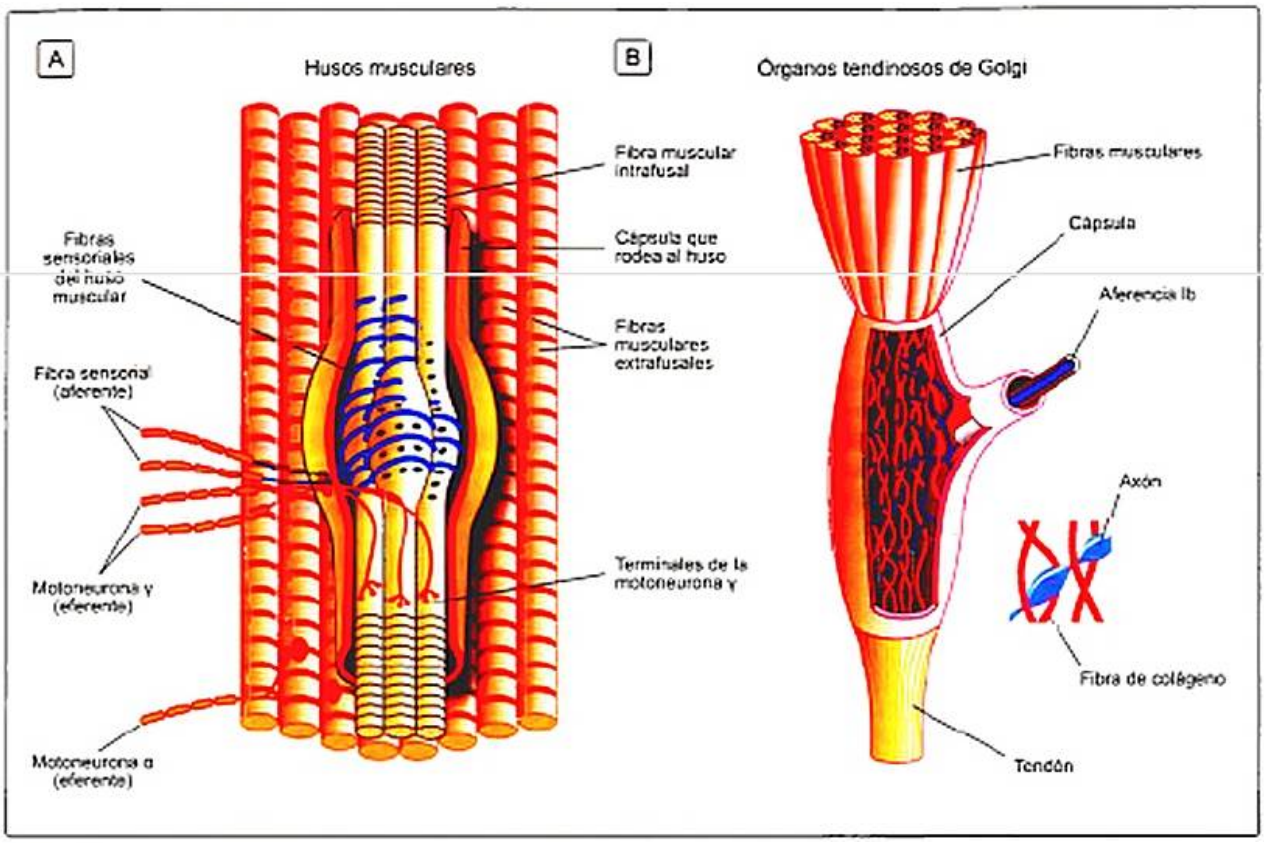


Figura 14-10. Estructura de los husos musculares y de los órganos tendinosos de Golgi. **A)** Componentes del huso muscular. Puede observarse la ubicación del huso muscular entre las fibras intrafusales. Los terminales aferentes están señalados en color azul, mientras que los axones eferentes están señalados en color rojo. **B)** Interior del órgano tendinoso de Golgi. El terminal aferente, señalado en color azul, se encuentra en el interior de la cápsula, entrelazado a las fibras que la componen.

fibras la son más sensibles. La presencia de motoneuronas γ permite cambiar la tasa de disparo del huso muscular, lo que modula el grado de excitabilidad de las terminaciones aferentes. Esta modulación es muy útil durante la realización de movimientos difíciles, ya que un incremento de la actividad de las motoneuronas γ incrementa la sensibilidad de las terminaciones sensoriales, lo que permite una reacción más rápida ante cualquier cambio en la longitud del músculo (v. Material web. Animaciones y videos. Representación dinámica del funcionamiento del huso muscular). La respuesta de los husos musculares es importante para conocer el estado del músculo y, por extensión, la posición de los diferentes miembros. Si, por ejemplo, se estimulan los husos musculares aplicando una suave vibración en uno de los brazos, se verá que los individuos cometerán errores a la hora de reproducir a ciegas con el otro brazo la posición del primero. En ausencia de tal vibración, es decir, con la información aferente no manipulada, los individuos podrán realizar esta tarea sin cometer ningún error.

Los órganos tendinosos de Golgi se encuentran en los tendones. Son receptores sensoriales que responden al grado de tensión ejercida por el músculo sobre el tendón: a mayor contracción del músculo y mayor grado de tensión, mayor será la tasa de disparo del receptor. Los aparatos tendinosos de Golgi son cápsulas fibrosas inervadas por fibras aferentes de tipo Ib (fig. 14-10B). La fuerza generada por la contracción muscular comprime las terminaciones sensoriales dentro del órgano tendinoso, desencadenando su respuesta. La tasa de disparo de la fibra aferente depende de la fuerza ejercida por el músculo durante la contracción (v. Material web. Animaciones y videos. Representación dinámica del funcionamiento de los órganos tendinosos de Golgi). Los órganos tendinosos de Golgi son muy sensibles a la contracción: pueden responder incluso ante la tensión producida por una décima de gramo, aunque su umbral de respuesta es normalmente muy superior y está modulado por señales encefálicas.

Ambos tipos de receptores están implicados en los circuitos medulares que permiten las rápidas respuestas reflejas. Es importante recordar que la realización de movimientos estimula también a otros receptores sensoriales, como los presentes en las articulaciones o los mecanorreceptores de la piel. Por ello, los trastornos que afectan al sistema háptico generan también problemas en el control del movimiento: por ejemplo, es más difícil mantener el equilibrio o sujetar objetos cuando los mecanorreceptores de la piel de los pies o las manos están dañados.

Los husos musculares se localizan en paralelo entre las fibras que conforman un músculo esquelético e informan sobre la longitud del músculo, es decir,

sobre el *estiramiento*. Los órganos tendinosos de Golgi son receptores encapsulados localizados en la unión de las fibras musculares con el tendón e informan de la tensión muscular producida por la *contracción* del músculo.

CONTROL MEDULAR DEL MOVIMIENTO

Aunque uno no sea consciente de ello, incluso al llevar a cabo movimientos voluntarios una gran parte de la acción depende de la actividad de áreas subcorticales, como la médula espinal y el tallo cerebral. Cuando uno camina, por ejemplo, sabe hacia dónde se dirige, pero muy probablemente no sea consciente de los pequeños desniveles del terreno que pisa ni de los ajustes que se producen en el movimiento en función del tipo de calzado que lleva puesto.

Los ajustes posturales que permiten llevar a cabo acciones complejas y muchas de las respuestas motoras que ocurren rápidamente ante estímulos inesperados (como obstáculos o estímulos nocivos) dependen de circuitos neuronales de tipo reflejo ubicados en la médula espinal.

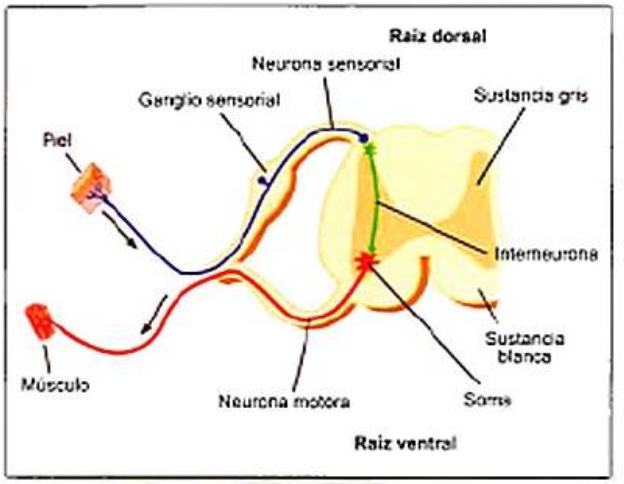


Figura 14-11. Organización anatómica y funcional de la médula espinal. El esquema muestra la división de la médula espinal en sustancia blanca (situada en la periferia) y sustancia gris (situada en la zona central). Las vías *aferentes* están señaladas en color azul (neurona sensorial que transmite dolor desde la piel), mientras que las vías *eferentes* están indicadas en color rojo (neurona motora que produce la contracción muscular). En verde puede observarse una interneurona de la sustancia gris medular que transmite la señal aferente a la neurona eferente.

Núcleos sensoriales y motores en la médula espinal

Tal como hemos visto en el capítulo 3, la función básica de la médula espinal consiste en distribuir las fibras motoras desde el encéfalo hacia los órganos y efectores del cuerpo y en recoger las fibras sensoriales procedentes de las distintas áreas del cuerpo y dirigirlas hacia el encéfalo.

Como se ha visto en el capítulo 3 (v. el apartado Médula espinal), la médula espinal se compone de sustancia blanca y sustancia gris: la sustancia blanca se encuentra en la parte externa de la médula, mientras que la sustancia gris ocupa la parte interna. La sustancia gris está compuesta principalmente por cuerpos neuronales y axones cortos no mielinizados (de ahí su color oscuro). La sustancia blanca, en cambio, está compuesta por haces ascendentes y descendentes de axones mielinizados (de ahí su color blanquecino). Los haces que componen la sustancia blanca de la médula espinal están agrupados según su función, de modo que es posible diferenciar entre haces aferentes, que transmiten información sensorial (axones de los diferentes receptores sensoriales), y haces eferentes, que controlan la contracción del músculo (axones de las diferentes motoneuronas). Esta organización funcional está también presente a nivel anatómico, ya que los haces aferentes penetran en la médula por su parte posterior, o raíz dorsal, mientras que los haces eferentes abandonan la médula por su parte anterior, o raíz ventral (Fig. 14-11, v. también Figs. 3-6 y 3-7). Ambos haces se unen después, formando cada uno de los nervios espinales (Recuadro 14-3).

Muchos de los haces aferentes que llegan a la médula espinal provenientes de un músculo (como las fibras Ia y Ib ya mencionadas) o de las aferencias sensoriales del dermatoma correspondiente a ese nervio (v. cap. 12) hacen sinapsis en ese nivel medular con las motoneuronas que estimulan ese músculo, ya sea directamente o a través de sinapsis en los cuerpos neuronales de la sustancia gris. También existen sinapsis entre las vías aferentes de un nivel medular y las vías eferentes de otros niveles medulares. Estas sinapsis aferente-eferente permiten rápidos ajustes de las características de la contracción muscular en función de la información sensorial, y son responsables de muchas de las respuestas reflejas.

Reflejos medulares principales

Los reflejos medulares se clasifican en dos tipos: reflejos monosinápticos y reflejos polisinápticos. Los reflejos monosinápticos son aquellos en los que la vía aferente y la vía eferente están unidas mediante una única sinapsis. Los reflejos polisinápticos son aquellos en los que la conexión entre la vía aferente y la vía eferente implica múltiples sinapsis en las que participan tanto interneuronas de ese nivel medular como interneuronas de niveles diferentes de la médula o incluso núcleos superiores del sistema nervioso (como el tronco encefálico).

En el caso de los seres humanos prácticamente todos los reflejos medulares son de tipo polisináptico y, por lo tanto, de gran complejidad. El único reflejo de tipo monosináptico que posee el hombre es el reflejo de extensión. Este reflejo se inicia con el estiramiento del músculo, que produce una respuesta de las neuronas Ia de los husos musculares. Estas neuronas aferentes hacen sinapsis directamente con las motoneuronas α que inervan ese mismo músculo (eferentes), de modo que la señal sensorial de estiramiento del músculo desencadena una respuesta motora de contracción de éste. La activación del reflejo de extensión se puede observar golpeando la pierna justo por debajo de la rodilla (como hacen a menudo los médicos):

Recuadro 14-3. Ley de Bell-Magendie y estudio de los reflejos

La distinción entre vías aferentes y vías eferentes a nivel medular que se acaba de describir fue descubierta a comienzos del siglo XIX, de manera independiente, por dos fisiólogos, Charles Bell y François Magendie. Estos investigadores observaron que la sección de la raíz ventral de un nervio hacía imposible el movimiento de los músculos controlados por ese nervio aunque se conservaran las sensaciones provenientes de ellos, mientras que la sección de la raíz dorsal producía el efecto opuesto. Estos resultados experimentales cuestionaban las concepciones tradicionales de los nervios como canales bidireccionales que transmitían la corriente nerviosa de forma pasiva (modelo de Descartes) y demostraban que la médula espinal estaba organizada funcionalmente. Desde un nivel más teórico, puede decirse que la ley de Bell-Magendie también generalizó el modelo de arco reflejo en la explicación del comportamiento de los organismos, iniciando una tradición de estudio de los reflejos en animales y seres humanos que culminaría en los trabajos de la escuela de reflexología rusa. Entre los autores de esta escuela, destacan especialmente tres. Ivan M. Sechenov fue el primero en proponer una psicología basada exclusivamente en el concepto fisiológico de reflejo, en la que toda conducta se entendía como el resultado de la activación de mecanismos reflejos tanto de carácter excitador como inhibidor. Vladimir Bechterev aplicó el modelo de Sechenov al análisis de las funciones cerebrales, a las que consideró como el resultado de procesos asociativos de conexión temporal entre centros nerviosos (psicorreflejos). Ivan P. Pavlov, quien obtuvo el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre la fisiología de la digestión, descubrió durante la realización de éstos el condicionamiento salival o generalización de la respuesta refleja de salivación a los estímulos asociados al estímulo desencadenante inicial (alimento). A partir de este descubrimiento, Pavlov desarrolló una teoría de los reflejos condicionales (o condicionados) que serviría de base a lo que hoy se conoce como *condicionamiento clásico*.

el golpe sobre el tendón produce el estiramiento del músculo del muslo (el cuádriceps) y, mediante el reflejo de extensión, esto genera una respuesta refleja de contracción muscular que produce el movimiento de la pierna hacia delante (v. Material web. Animaciones y vídeos. Representación dinámica del funcionamiento del reflejo monosináptico de extensión). Como muestra la figura 14-12 A, este reflejo es muy útil para ajustar el grado de contracción muscular al peso del objeto: si, por ejemplo, se sujeta un objeto con el brazo, el efecto de la gravedad producirá un alargamiento del músculo y el descenso del antebrazo. Este alargamiento producirá un incremento en la tasa de disparo de los husos musculares que, a su vez, activará el circuito reflejo, produciendo un incremento de la contracción muscular que contrarreste el efecto de la gravedad. Este reflejo es también importante en el control postural y durante la locomoción: si uno se inclina demasiado hacia delante o hacia detrás, se producirá un estiramiento en los músculos de la pierna que activará el reflejo de extensión, lo que llevará a una respuesta correctiva de contracción que evitará la pérdida del equilibrio.

En la mayoría de los casos el reflejo de extensión es de tipo polisináptico: la señal eferente no sólo produce la contracción del músculo estimulado, sino que también inhibe la motoneurona α que inerva al músculo antagonista. En el ejemplo anterior, la respuesta refleja del bíceps (situado en la parte anterior del brazo) ante el peso del objeto sólo es posible si el tríceps (situado en la parte posterior del brazo) se encuentra relajado, ya que, de otro modo, no sería posible el movimiento de la extremidad. Otro de los reflejos polisinápticos importantes, de carácter complementario al reflejo de extensión, es el reflejo tendinoso. Este reflejo es de tipo inhibidor. Es activado por la estimulación de los órganos tendinosos de Golgi y su función principal es evitar que se produzca un desgarramiento en el músculo por un exceso de contracción. La señal aferente en este caso es la actividad de las neuronas Ib de los órganos tendinosos de Golgi y la señal eferente consiste en la inhibición de las motoneuronas α que inervan el músculo y en la excitación del músculo antagonista. De este modo, cuando la contracción del músculo es muy alta, la activación de este reflejo produce la relajación inmediata del músculo.

Algunos de los reflejos polisinápticos más complejos y relevantes son los que se desencadenan ante un estímulo doloroso, que producen respuestas rápidas de alejamiento de éste. En el denominado reflejo flexor o reflejo de retirada, la señal aferente de dolor produce una señal eferente compleja que desencadena el movimiento de toda la extremidad: los músculos flexores del miembro son excitados, a la par que los músculos extensores antagonistas a éstos son inhibidos. Este reflejo es el que hace retirar la mano al tocar un objeto caliente, por ejemplo.

El reflejo extensor cruzado es todavía más complejo, ya que en este caso la señal aferente de dolor no sólo produce el movimiento de esa extremidad, sino también una respuesta en la extremidad opuesta, de modo que se pueda mantener el equilibrio mientras se evita el objeto dañino. Gracias a este reflejo se puede apartar el pie de un estímulo doloroso sin perder el equilibrio (Fig. 14-12 B).

Las características principales de todos estos reflejos medulares aparecen resumidas en la tabla 14-1.

> La coordinación motora más elemental es la llevada a cabo por células nerviosas del tronco del encéfalo y de la médula espinal, que inducen respuestas reflejas sin la intervención de otras regiones superiores del encéfalo. Se trata de respuestas rápidas, simples, estereotipadas e involuntarias que no pueden ser alteradas una vez que han sido iniciadas.

Flexibilidad de los reflejos

Los reflejos que se han descrito, que son sólo un subconjunto de todos los existentes, son claramente importantes en el control del movimiento y de la postura. Como se ha señalado, permiten un ajuste rápido de las características de la contracción muscular en función de la situación, así como la evitación de objetos potencialmente dañinos. De hecho, los múltiples experimentos realizados con animales descerebrados aportan claros ejemplos del alto grado de complejidad de

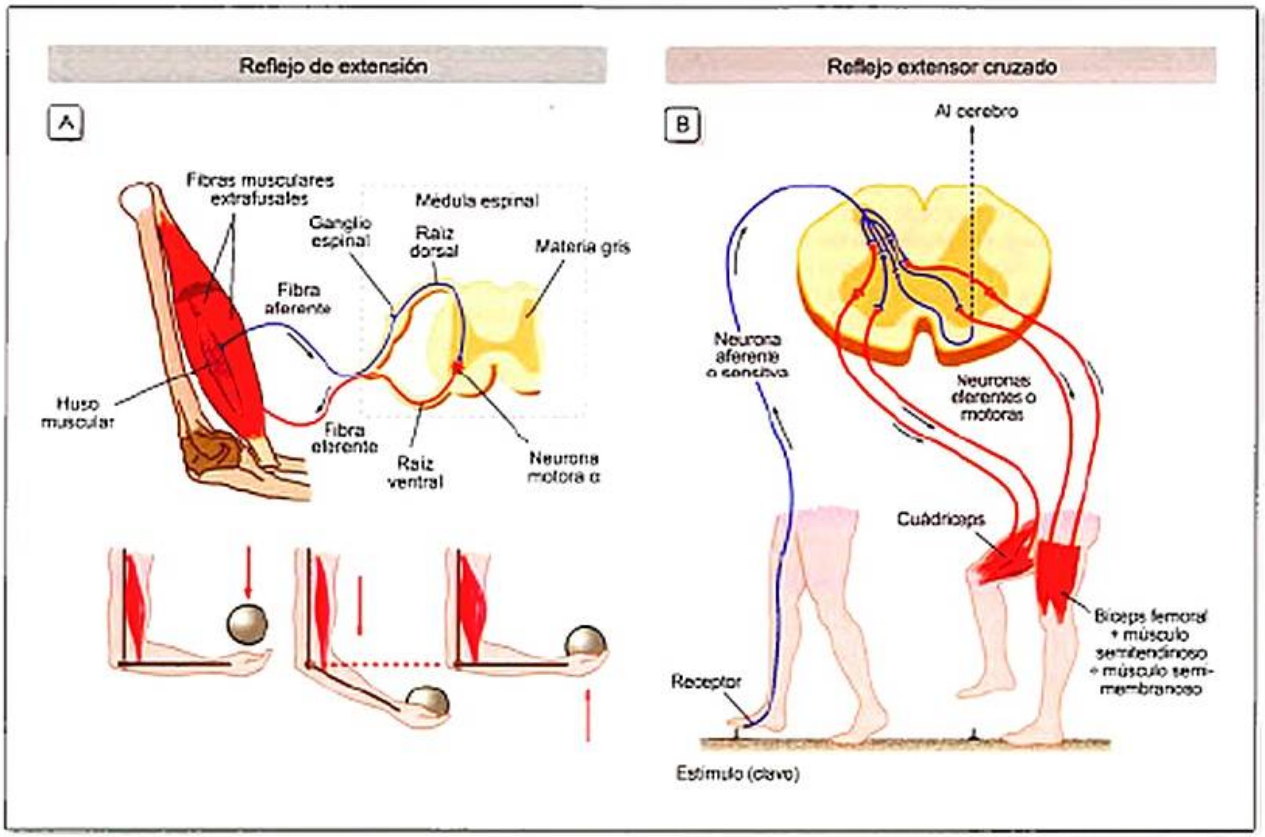


Figura 14-12. Representación esquemática del reflejo de extensión y del reflejo extensor cruzado. **A]** Reflejo de extensión. Arriba se muestra la estructura anatómica del reflejo de extensión: las fibras aferentes provenientes del huso muscular sinaptan en la materia gris con las motoneuronas α eferentes que estimulan ese músculo. Abajo se muestra cómo un estiramiento de las fibras musculares por efecto de un peso activa el reflejo de extensión y produce un ajuste del grado de contracción muscular en función de las características del objeto. **B]** Funcionamiento del reflejo extensor cruzado al pisar un objeto punzante. Como se ve, las fibras aferentes (azul) que transmiten la respuesta de dolor sinaptan con las fibras eferentes (roja) que controlan los músculos agonistas y antagonistas tanto de la pierna afectada como de la pierna opuesta. Los flexores de la pierna afectada se contraen (mientras los extensores se relajan), alejándola del objeto doloroso. A la par, los extensores de la otra pierna se contraen (mientras los flexores se relajan), lo que permite sostener el peso del cuerpo.

las funciones controladas a nivel medular: por ejemplo, se ha comprobado que los gatos descorticados son capaces de caminar tras cierto entrenamiento, lo que resultaría de la activación a nivel medular de generadores de patrones rítmicos (v. Material web. Animaciones y videos. Diferentes pasos en un gato descorticado).

> **Los generadores de patrones rítmicos pueden funcionar incluso sin señales aferentes de retroalimentación, como se ha comprobado mediante cortes en las raíces dorsales. Se considera que son importantes para mantener temporalmente coordinados los múltiples movimientos que tienen lugar durante la locomoción.**

Sin embargo, conviene recordar la alta flexibilidad de los reflejos y la modulación continua ejercida sobre éstos desde los niveles superiores del SNC. Un ejemplo de la alta flexibilidad puede verse en el hecho de que los músculos agonistas y antagonistas puedan mostrar tanto patrones opuestos de actividad como una contracción simultánea. Para llevar a cabo ciertos movimientos, como levantar el brazo, es necesaria la contracción de ciertos grupos musculares y en estos casos se observa inhibición recíproca: la contracción de un músculo va acompañada de respuestas complementarias de relajación en los grupos antagonistas. Para sujetar un objeto muy pesado, sin embargo, es más eficiente aprovechar la fuerza conjunta obtenida mediante la contracción simultánea de varios grupos musculares, por lo que en estos casos se observa coactivación. Por lo tanto, la alta complejidad de los circuitos reflejos a nivel medular, junto con la modulación desde los centros superiores, permiten la generación de patrones muy diferentes de respuesta muscular, aunque los músculos y motoneuronas implicados sean los mismos (v. Material web. Contenido complementario. Coactivación e inhibición recíproca).

La modulación de la activación de los circuitos reflejos se produce tanto a nivel local como a través de las señales que llegan del encéfalo. A nivel local existen neuronas en la médula espinal, denominadas células de Renshaw, que inhiben a la motoneurona que las excita y también a las motoneuronas de las áreas próximas. Tanto estas células como las mismas motoneuronas reciben también axones de los núcleos superiores del encéfalo, por lo que es posible una modula-

Tabla 14-1. Resumen de los principales reflejos medulares

Reflejo	Estímulo	Respuesta	Receptor sensorial	Sinapsis	Efecto en el músculo	Otros efectos	Función
Reflejo de extensión	Estiramiento del músculo	Contracción rápida del mismo músculo	Husos musculares (fibras Ia y II)	Monosináptico Polisináptico	Excitación del mismo músculo	Inhibición de los músculos antagonistas	Ajuste de la contracción en función del peso del objeto; ajustes posturales
Reflejo tendinoso	Tensión excesiva sobre el tendón	Reducción de la contracción del músculo	Órganos tendinosos de Golgi (fibras Ib)	Polisináptico	Inhibición del mismo músculo	Excitación de los músculos antagonistas	Evitación del daño en el tendón
Reflejo flexor	Dolor	Retirada de la extremidad	Terminaciones nerviosas libres en la piel	Polisináptico	Excitación de los músculos flexores de la extremidad	Inhibición de los músculos extensores de la extremidad; ajuste de la extremidad opuesta (reflejo extensor cruzado)	Evitación de objetos dañinos; ajuste postural durante la respuesta de evitación

ción directa de las motoneuronas o una modulación indirecta a través de las células de Renshaw (incrementando o disminuyendo el nivel de inhibición ejercido por éstas). Ambos sistemas son fundamentales, por ejemplo, en la preparación de un movimiento mientras se espera la señal desencadenante (el disparo de inicio de una carrera atlética) o en la inhibición de todo movimiento en una situación de peligro (evitar ser visto). En el primer caso, la modulación llevaría a una reducción de los umbrales de respuesta de los reflejos, reduciendo así los tiempos de reacción, mientras que en el segundo caso, la modulación incrementaría el umbral de respuesta de los reflejos, manteniéndose la persona inmóvil (v. Material web. Contenido complementario. Modulación de los reflejos espinales).

> Existe una alta flexibilidad de los reflejos y se ejerce sobre ellos una modulación continua desde los niveles superiores del sistema nervioso central.

CONTROL CORTICAL Y SUBCORTICAL DEL MOVIMIENTO

Tanto la planificación de la acción como el control motor durante la ejecución son procesos distribuidos que implican la actividad coordinada de múltiples áreas del cerebro. Esto es así no sólo para las acciones más complejas, sino también para muchas de las acciones más simples, como los reflejos, que, como se ha visto, reciben modulación continua de los núcleos superiores. Como se señaló al inicio del capítulo, en la planificación y el control de la acción participan muchas más áreas cerebrales que las áreas propiamente motoras.

> Según el fisiólogo John Eccles, quien recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1963, siete octavas partes del cerebro están dedicadas al control del movimiento.

Sin embargo, parece que algunos aspectos del control motor dependen específicamente de la actividad de algunos núcleos concretos de la corteza cerebral (Figs. 14-13 y 14-14) y de la modulación ejercida por áreas subcorticales, que ahora se analizarán en mayor detalle. No obstante, conviene no olvidar el alto grado de flexibilidad existente en los procesos de control motor: la misma acción puede ser realizada con la participación de diferentes núcleos cerebrales, según el contexto y el estado del organismo.

Corteza motora primaria

El área o corteza motora primaria (M1) se encuentra en el lóbulo frontal, en la circunvolución precentral del cerebro, inmediatamente por delante del surco central (área 4 de Brodmann). Se extiende longitudinalmente hasta el límite con el lóbulo temporal (Figs. 14-13 y 14-14). Los trabajos de Penfield mostraron que la estimulación eléctrica de baja intensidad en esta región produce contracciones musculares altamente localizadas en diferentes regiones del cuerpo.

> En realidad, como muy claramente resume el artículo de Schwartz citado en las referencias, desde finales del siglo XIX existen estudios que, utilizando algún tipo de estimulación eléctrica, han ido determinando los límites de las diferentes áreas motoras de la corteza.

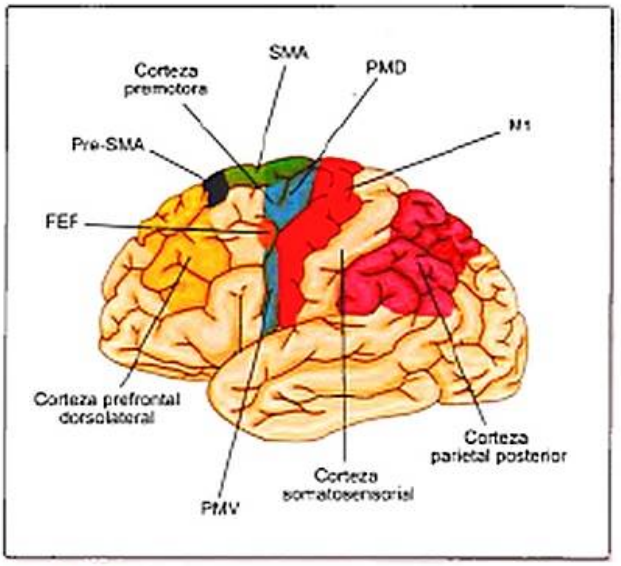


Figura 14-13. Áreas de la corteza cerebral implicadas en el control del movimiento. Se muestran algunas de las áreas corticales involucradas en el control del movimiento. Las áreas puramente motoras son: corteza motora primaria (M1), en rojo; corteza premotora en azul claro (PMD: corteza premotora dorsal; PMV: corteza premotora ventral); área motora suplementaria (SMA, *supplementary motor area*), en verde; área motora presuplementaria (Pre-SMA), en azul oscuro; campo ocular frontal (FEF, *frontal eye fields*), en naranja. También se observan otras áreas adyacentes relevantes: corteza somatosensorial; corteza prefrontal dorsolateral, en amarillo; corteza parietal posterior, en morado. Las áreas de la corteza cingulada y los campos oculares suplementarios no son visibles al encontrarse en la parte interior de la fisura interhemisférica (v. Fig. 14-14).

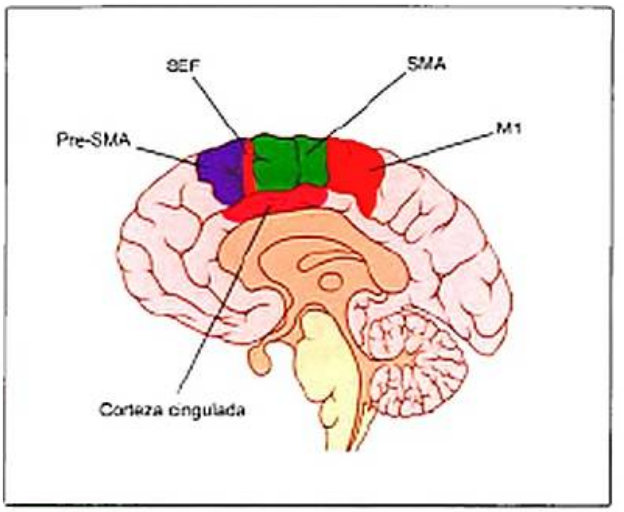


Figura 14-14. Áreas motoras de la corteza cerebral en sección sagital. Al igual que en la figura 14-13, se muestran algunas de las áreas corticales implicadas en el control del movimiento en una sección sagital. Puede observarse cómo se extienden a la parte interior de la fisura interhemisférica la corteza motora primaria (M1, en roja), el área motora suplementaria (SMA, en verde) y el área motora presuplementaria (pre-SMA, en azul). También son visibles los campos oculares suplementarios (SEF, en naranja) y la corteza cingulada (en rosa).

Los registros de actividad cerebral también han mostrado la presencia de actividad eléctrica en esta zona unos 50 ms antes de que aparezca una señal a nivel muscular.

A nivel histológico una peculiaridad de la corteza motora primaria es la ausencia de células granulares en la capa 4 (v. Fig. 3-20) y la existencia en la capa 5 de células piramidales gigantes, denominadas células de Betz en honor a su descubridor (v. Material web. Contenido complementario. Diferentes tipos de tejido nervioso). El vértice de estas células está orientado hacia la superficie de la corteza (capas superiores) y de él se extiende una gran dendrita que emite ramas colaterales. También poseen dendritas que parten del soma celular en todas direcciones, permitiendo conexiones laterales en el mismo nivel, y largos axones que se extienden hacia las áreas subcorticales, el tronco encefálico y los diversos niveles de la médula espinal.

Al igual que ocurría con la corteza somatosensorial primaria (v. cap. 12), la corteza motora primaria también está organizada de forma anatómica, lo que permite hablar del homúnculo motor (Fig. 14-15). Esta organización sugiere que cada subárea cortical está implicada en el control de una determinada parte del cuerpo, de forma contralateral: la corteza motora primaria del lado derecho controla los diferentes miembros del lado izquierdo del cuerpo, y viceversa. Como ocurre respecto a la sensibilidad, el área ocupada en la corteza motora primaria por una determinada parte del cuerpo es proporcional a la precisión requerida para el control de los movimientos que se ejecutan con ella. Por ejemplo, las manos, los dedos o la lengua, con los que se realizan movimientos muy precisos, ocupan proporcionalmente un área mucho más extensa de la corteza motora primaria que otras partes del cuerpo, como los brazos y las piernas. A su vez, las diferentes áreas están organizadas de manera topográfica, de modo que las zonas mediales se relacionan con el control de los movimientos de los pies y las piernas, mientras que las zonas laterales se relacionan con el control del tronco, los brazos y los dedos.

Aunque la organización somatotópica de la corteza motora primaria pueda sugerir que cada músculo es controlado de manera independiente desde la corteza motora, en realidad el patrón parece ser mucho más complejo, por lo que todavía se discute qué aspectos del control de movimiento son representados en M1. Los trabajos iniciales del grupo de Apostolos Georgopoulos parecían sugerir que la actividad en la corteza motora primaria estaba relacionada con los parámetros del movimiento, por ejemplo, la dirección de desplazamiento del efector en el espacio. Trabajando con primates, estos autores encontraron grupos de neuronas que mostraban una preferencia de respuesta ante la realización de movimientos en una determinada dirección, definida como un ángulo concreto en el espacio respecto al origen de la trayectoria. Analizando la actividad de múltiples poblaciones de neuronas y sus «direcciones preferentes» y calculando las tasas de respuestas de cada población durante el tiempo de reacción previo a la ejecución de un movimiento, los autores fueron capaces de calcular un vector de movimiento capaz de predecir la dirección de la trayectoria realizada por el efector.

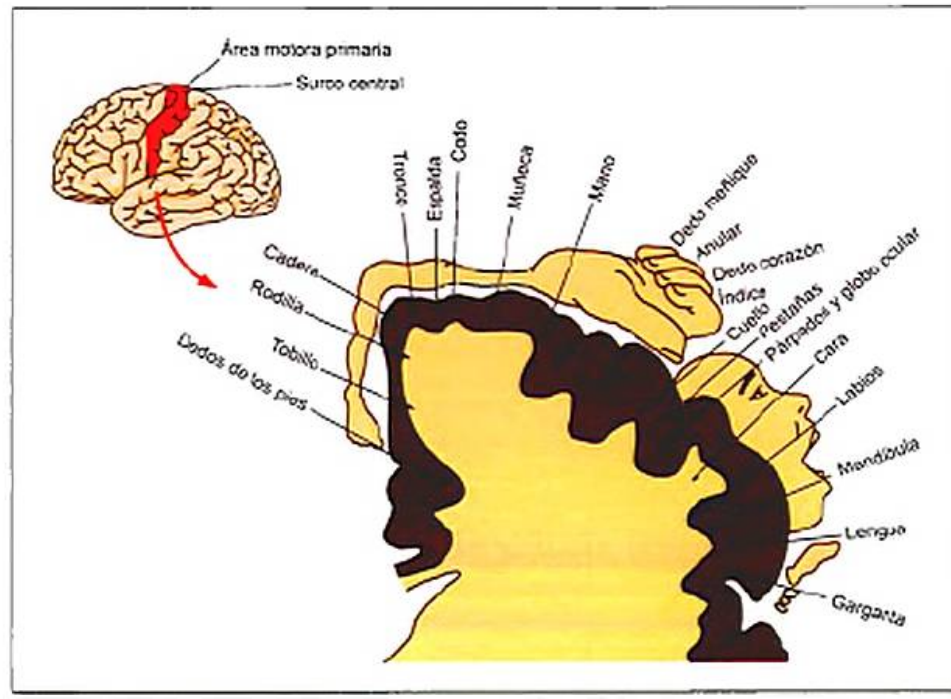


Figura 14-15. Homúnculo motor en la corteza motora primaria (M1). La parte superior de la imagen representa la ubicación de la corteza motora primaria. La parte inferior representa las diferentes subáreas en la corteza motora primaria, relacionadas con el control de los movimientos de una determinada parte del cuerpo. El homúnculo motor muestra que las partes del cuerpo capaces de realizar movimientos de mayor precisión (manos, boca) ocupan un área más extensa en la corteza.

Sin embargo, algunos trabajos posteriores han mostrado que, de hecho, la actividad de las neuronas en M1 puede estar relacionada de una forma más compleja con la tarea e incorporar información visual y propioceptiva. Por ejemplo, recientemente el grupo de Michal Eisenberg, utilizando un paradigma de transformación sensoriomotora (la posición del efector es representada con un cursor, como el ratón en la pantalla, y se introduce una diferencia angular constante entre la posición del efector y la posición del cursor), ha mostrado que es posible diferenciar en M1 dos poblaciones de neuronas: unas que responden en función de la dirección del movimiento en el espacio, y otras que responden en función de la información visual (posición del cursor) relevante para la tarea.

Otros estudios, tanto en primates como en seres humanos, cuestionan de hecho muchas de las descripciones de tipo minimalista que se han ofrecido para explicar el funcionamiento de M1. Por ejemplo, Michael Graziano et al. (2002), utilizando la técnica de la microestimulación, han mostrado que la excitación de zonas concretas de la capa 5 de la corteza motora primaria activa, de hecho, a grupos completos de motoneuronas del tronco encefálico y la médula espinal que, a su vez, generan patrones complejos de contracción muscular que pueden ser descritos como un tipo concreto de movimiento (Fig. 14-16). Al respecto, estos autores consideran que la corteza motora primaria está funcionalmente subdividida en agrupamientos (*clusters*) o columnas de neuronas, cada una de las cuales estaría relacionada con la producción de tipos de movimientos concretos (lo que algunos autores, como Jeannerod, han denominado esquemas motores). Esta organización sería la responsable tanto de que se puedan producir movimientos similares mediante la estimulación de zonas circundantes a M1, como de que movimientos diferentes que impliquen a los mismos músculos estén relacionados con patrones diferentes de activación en M1.

> La corteza motora primaria selecciona y coordina la actividad muscular en función de la tarea, en lugar de controlar cada músculo de forma independiente. Dado que la actividad en la corteza motora primaria ocurre ligeramente antes que la contracción muscular, se supone que la actividad en M1 funciona como la señal desencadenante del movimiento (aunque no hay que olvidar que otras áreas motoras de la corteza proyectan también a la médula y que la propia M1 está estrechamente interconectada con otros núcleos que también pueden ser relevantes en este proceso).

Áreas premotoras

Se denomina corteza premotora al área de la corteza situada en la circunvolución frontal media inmediatamente a continuación de la corteza motora primaria en dirección rostral (Fig. 14-13). La mayor parte de la corteza premotora se corresponde con el área 6 de Brodmann. La estimulación eléctrica de esta zona también produce contracciones musculares, aunque se requieren mayores niveles de intensidad que en el caso de M1.

Esta parte de la corteza también carece de células granulares en la capa 4, aunque, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la corteza motora primaria, la capa 5 no muestra una concentración alta de células piramidales gigantes. La corteza premotora es menos homogénea que la corteza motora primaria, lo que ha dado lugar a diferentes intentos de subdivisión en áreas más específicas. En general, y sobre la base de diferencias tanto histológicas (p. ej., diferencias en las células de la capa 4) como funcionales (p. ej., diferente respuesta a la estimulación eléctrica), se distinguen dos subáreas: el área premotora dorsal y el área premotora ventral.

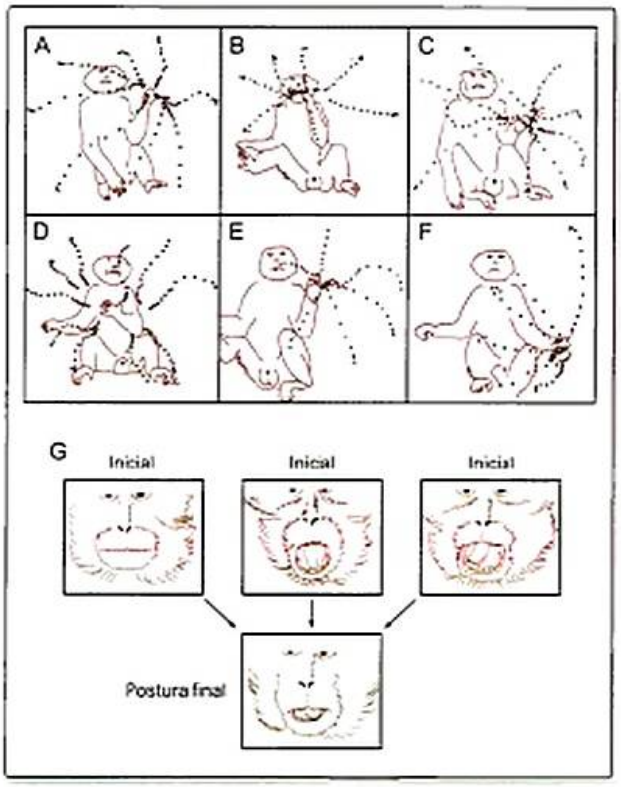


Figura 14-16. Diferentes posturas generadas mediante la microestimulación de la corteza motora. Las diferentes imágenes recogen ejemplos de posturas generadas a partir de la microestimulación de diferentes zonas de la corteza motora del mono a 200 Hz durante 500 ms En la parte superior se muestran seis posturas diferentes del brazo izquierdo obtenidas tras la estimulación de diferentes zonas de la corteza motora derecha. Cada ejemplo (A a F) muestra la postura final alcanzada correspondiente a cada una de las zonas estimuladas. Esta postura es independiente de la posición de partida de los miembros del animal antes de la estimulación. Las líneas discontinuas muestran la trayectoria seguida por el brazo izquierdo en cada caso para alcanzar la postura final. El ejemplo inferior (G) muestra una misma postura de la boca obtenida a partir de posturas iniciales diferentes mediante la microestimulación de una zona concreta de la corteza motora. Estos resultados sugieren que la actividad de la corteza motora primaria no codifica contracciones musculares concretas, sino patrones complejos de movimiento de carácter funcional (coger objeto, acercar objeto, etc.).

El área premotora dorsal se encuentra en la parte rostral o anterior a M1, a continuación del área motora suplementaria (Fig. 14-13). Se extiende desde M1 hasta la corteza prefrontal. La estimulación eléctrica de esta zona produce predominantemente movimientos de los miembros proximales (como el hombro o el codo) y, en zonas más ventrales, movimientos de los ojos y de la cara (área contigua al campo ocular frontal). Se cree que esta área está implicada en el ajuste postural y en los movimientos de los ojos, la cabeza y el tronco que se producen durante la realización de movimientos orientados a objetos del ambiente. También se ha observado que las neuronas de esta área responden en anticipación a un movimiento futuro: por ejemplo, si entre el objeto y la señal de ejecución se introduce un intervalo de espera. La parte más rostral de esta área es a veces considerada como una subárea independiente, dado que responde de forma diferente a la estimulación eléctrica, por ejemplo, generando movimientos de los ojos y de la cara.

El área premotora ventral se encuentra a continuación del área premotora dorsal, en su parte inferior, en el área inmediatamente anterior a la zona de M1 topográficamente relacionada con la cara y la lengua (Fig. 14-13). La estimulación eléctrica de esta zona produce movimientos de la cara, la lengua, los ojos y los brazos. De hecho, el área de Broca, en el hemisferio izquierdo, puede considerarse como una parte especializada dentro de esta área. El área premotora ventral parece especialmente importante en el control visual de los movimientos de las manos orientados a objetos. En primates se ha descubierto que existen neuronas en esta área que responden de forma «bimodal» tanto a la información visual como a la información háptica, con campos receptivos hápticos ligados a posiciones concretas de la cara o los brazos y campos receptivos visuales que se extienden a las áreas cercanas a esa posición. Algunos autores, como Graziano, han descubierto que muchas de estas neuronas de hecho adaptan sus campos receptivos visuales en función del movimiento de la mano o el brazo, por lo que podrían servir como «señaladores» de la posición del objeto respecto al propio cuerpo. Por ejemplo, muchas neuronas de esta área responden mientras se mira a un objeto que va a ser cogido y también durante el movimiento de acercamiento al objeto y de agarre de éste. También se han hallado neuronas que responden en preparación de un movimiento: si se presenta una señal (GO) que marca el inicio del movimiento, estas neuronas responden en el intervalo entre la señal inicial de aviso y la señal desencadenante (GO), pero no después. Otros autores, como Rizzolatti, han descubierto que existen también neuronas en esta área que responden no sólo durante la ejecución de una acción, sino también cuando se observa a otra persona realizar esa misma acción (v. cap. 26). Se cree que estas neuronas, denominadas neuronas espejo, están implicadas en la comprensión de las intenciones de los demás y también en los procesos de aprendizaje por imitación, entre ellos, el aprendizaje del lenguaje (v. Material web. Contenido complementario. Neuronas espejo).

Una tercera área que suele diferenciarse en la corteza premotora es el campo ocular frontal, que se encuentra entre el área premotora dorsal y la corteza prefrontal (área 8 de Brodmann), en la zona de unión entre las áreas premotoras dorsal y ventral (Fig. 14-13). La estimulación eléctrica de esta zona produce movimientos oculares, tanto sacádicos como de seguimiento.

> Los movimientos sacádicos son rápidos movimientos de los ojos que permiten cambiar el punto de fijación, es decir, el objeto que se está mirando. Ocurren con una alta frecuencia (2 o 3 por segundo) y se caracterizan por su alta precisión. Su tiempo de reacción es de unos 200 ms. Los movimientos oculares de seguimiento permiten mantener el punto de fijación estable sobre un objeto en movimiento. Su velocidad se sincroniza a la velocidad del objeto y, por esta razón, su tiempo de reacción es normalmente mayor.

Dadas sus estrechas conexiones con las áreas occipitales y parietales, se cree que esta área es responsable de la genera-

ción «exógena» de movimientos oculares, como ocurre, por ejemplo, cuando se dirige la mirada a un objeto que acaba de aparecer en el campo visual.

> Parece ser que el área premotora dorsal se encuentra implicada en el ajuste postural y en los movimientos de los ojos, la cabeza y el tronco que se producen durante la realización de movimientos orientados a objetos del ambiente y en la anticipación a un movimiento futuro, mientras que la ventral parece especialmente importante en el control visual de los movimientos de las manos orientados a objetos. Por otro lado, el campo ocular frontal parece ser el responsable de la generación «exógena» de movimientos oculares.

Otros núcleos motores en la corteza cerebral

Durante mucho tiempo se creía que las áreas de la corteza descritas eran las áreas principales en el control del movimiento. Sin embargo, los descubrimientos más recientes han mostrado que existen muchos más núcleos corticales implicados en el control del movimiento, en línea con la hipótesis de un control distribuido y recurrente. Sus funciones y patrón de conexiones están todavía siendo estudiados. Entre esos núcleos, es posible destacar los siguientes: el área motora suplementaria, el área motora presuplementaria, los campos oculares suplementarios y la corteza cingulada.

El área motora suplementaria se encuentra en la circunvolución frontal superior, en la parte medial del cerebro, a continuación de M1 en dirección rostral y bordeando la corteza cingulada próxima al surco cingulado (Figs. 14-13 y 14-14). Se corresponde con la parte superior e interna del área 6 de Brodmann. La estimulación eléctrica de esta zona produce contracciones musculares, aunque se requieren mayores niveles de intensidad que en el caso de M1. Al igual que ocurría con la corteza premotora, esta área también carece de células granulares en la capa 4. La capa 5, sin embargo, muestra células piramidales, aunque de menor tamaño. Las neuronas de esta zona responden ante la presencia de estímulos visuales, auditivos o táctiles cuando estos estímulos sirven de señal para la iniciación de un movimiento. También se han observado patrones de intensa actividad en las neuronas de esta zona cuando se introduce un intervalo de tiempo entre la señal relevante y el inicio de la acción. Por estas razones, se cree que la corteza motora suplementaria está implicada en la planificación y la programación del movimiento, así como en el aprendizaje motor. Aunque inicialmente se creía que esta área estaba implicada en la producción de movimientos coordinados de las dos manos, los estudios de pacientes con lesiones muestran que el papel principal de esta zona no es tanto la coordinación bimanual como la generación de movimientos de forma voluntaria: tras una lesión los pacientes tienen dificultades para iniciar una acción de forma intrínseca, es decir, sin claves sensoriales externas que señalen el inicio del movimiento.

Situada en una ubicación anterior en la circunvolución frontal superior, es posible distinguir, a su vez, el área motora presuplementaria (Figs. 14-13 y 14-14). Esta área se corresponde aproximadamente con la parte superior e interna del área 8 de Brodman y es diferenciable de la corteza motora suplementaria, ya que la estimulación eléctrica de esta zona no suele generar contracciones musculares. Dado que las neuronas de esta área suelen activarse mucho antes de que se desencadene el movimiento, se considera que esta parte de la corteza está predominantemente implicada en los aspectos más cognitivos del proceso de control motor, como la elaboración de planes motores y el aprendizaje de nuevas secuencias de movimientos. También se ha registrado activación en esta área durante la realización de tareas cognitivas con un claro componente motor, por ejemplo, en experimentos de rotación mental.

Los campos oculares suplementarios se encuentran en el borde inferior interno de las áreas motora suplementaria y motora presuplementaria, junto a la circunvolución paracentral (Fig. 14-14). Esta área es diferenciable de las áreas anteriores, ya que la estimulación eléctrica de baja intensidad puede desencadenar movimientos sacádicos y también movimientos coordinados de la cabeza. Se considera que esta área, al igual que los campos oculares frontales, está implicada en el control del movimiento ocular. Los campos oculares suplementarios, que están estrechamente conectados con las áreas frontales, la corteza cingulada y los núcleos subtalámicos, estarían especialmente implicados en los movimientos oculares «endógenamente» generados (dependientes de procesos atencionales y cognitivos) como ocurre, por ejemplo, en tareas de exploración visual o cuando se dirige la mirada a un determinado lugar a partir de información recordada.

Algunos autores consideran a estas tres áreas de forma conjunta, refiriéndose a ellas como el complejo motor suplementario. Esta agrupación se basa en el hecho de que las diferencias anatómicas entre las tres subáreas son poco claras y, además, funcionalmente parece existir un continuo entre un sistema ligado a la producción de acciones de forma voluntaria (con estrechas conexiones con la corteza frontal) –que implicaría al área motora suplementaria y a los campos oculares suplementarios– y un sistema ligado a la producción de respuestas ligadas a estímulos concretos del medio, que implicaría al área premotora. Dado que el área motora suplementaria se encuentra entre ambos sistemas, se podría entender como un área con funciones transicionales entre ambos tipos de respuestas.

Aunque la corteza cingulada es a menudo asociada con el sistema límbico, estudios recientes sugieren que algunas de sus áreas están también implicadas en el control del movimiento. En concreto, se han relacionado con el sistema motor las áreas de la corteza cingulada adyacentes a las áreas motora suplementaria y motora presuplementaria y los campos oculares suplementarios (Fig. 14-14), que se corresponderían parcialmente con el área 24 de Brodmann. Estas áreas de la corteza cingulada también producen contracciones musculares tras la estimulación eléctrica y muestran patrones complejos de interrelación tanto con las otras áreas motoras de la corteza como con diversos núcleos del tálamo, aunque todavía no se conoce con precisión cuál es su papel en el control del movimiento. Una de las manifestaciones más claras de la gran complejidad en las interrelaciones entre las diferentes áreas moto-

ras se encuentra en la variedad de trastornos que aparecen como resultado de lesiones en estas áreas (Recuadro 14-4).

¡ El área motora suplementaria está implicada en la planificación y programación del movimiento, así como en el aprendizaje motor, mientras que el área motora presuplementaria se encuentra involucrada sobre todo en los aspectos más cognitivos del proceso de control motor, como la elaboración de planes motores y el aprendizaje de nuevas secuencias de movimientos. Por otro lado, los campos oculares suplementarios estarían especialmente implicados en los movimientos oculares «endógenamente» generados (dependientes de procesos atencionales y cognitivos).

Ganglios basales

Los ganglios basales constituyen, junto al cerebelo y al tronco encefálico, las estructuras subcorticales más implicadas en el control del movimiento (Recuadro 14-5). Los ganglios basales se encuentran situados en la parte inferior de la porción anterior de los ventrículos laterales, junto al tálamo (Fig. 14-17, v. también Fig. 3-15). Su forma es similar a la de una espiral, con la amígdala ocupando el punto final. Pueden diferenciarse tres núcleos distintos en los ganglios basales: el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido (v. apartado Cuerpo estriado y sistema de los ganglios basales, del cap. 3). Los dos primeros núcleos tomados en conjunto se denominan estriado o neoestriado, ya que las secciones de tejido de estas áreas muestran un patrón a rayas (v. cap. 21). Dado que los ganglios basales no tienen proyecciones directas a las áreas motoras de la corteza, para entender su actividad es necesario considerar también otros núcleos cerebrales, como algunas regiones del tálamo (núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo dorsal), la sustancia negra del tronco cerebral y el núcleo subtalámico. Los núcleos del tálamo son especialmente importantes, ya que reciben, a su vez, las vías procedentes del cerebelo, combinando así los efectos moduladores de ambas estructuras.

Los núcleos caudado (la parte circular más externa del complejo) y putamen (la parte central y exterior del complejo) forman el componente de mayor tamaño de los ganglios ba-

Recuadro 14-4. Daños en las áreas motoras de la corteza

Las lesiones que afectan a la corteza motora primaria producen una parálisis en la musculatura contralateral. Los músculos afectados presentan flacidez, aunque con el transcurso de los días empiezan a aparecer algunas respuestas reflejas. Después de algunas semanas o incluso meses se puede recuperar parte de la habilidad para realizar movimientos gruesos, aunque la realización de movimientos finos, como los de las manos, por lo general no se suele recuperar. Los daños que afectan a la corteza premotora muestran, sin embargo, efectos diferentes. Cuando las lesiones son unilaterales aparece debilidad en los músculos del hombro y la pelvis del lado contralateral, aunque la capacidad de realizar movimientos con las manos y las piernas no se ve afectada. Cuando las lesiones son más amplias, los pacientes por lo general pueden realizar movimientos simples, aunque tienen problemas para efectuar movimientos guiados visualmente o para aplicar movimientos previamente aprendidos a nuevos estímulos sensoriales. Los daños que afectan a las áreas del complejo motor suplementario, como el área motora presuplementaria, producen distorsiones en el control de la acción, como la conducta de utilización o el síndrome de la mano extraña. En el primer caso, los pacientes cogen y utilizan de forma involuntaria cualquier objeto visible que llame su atención, independientemente de si la acción es adecuada o deseada. En el segundo caso, sólo la mano del lado contrario a la lesión muestra este patrón de acción involuntaria con los objetos del medio. En ambos casos parece que la pérdida de funcionalidad en el área motora presuplementaria de hecho anula la inhibición que ésta área ejerce sobre las respuestas activadas por los objetos del medio.

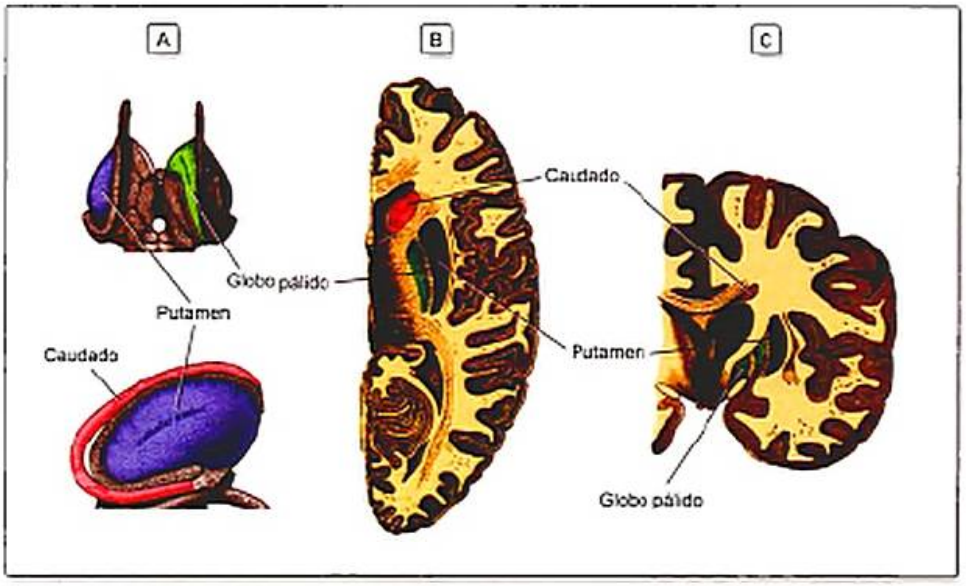


Figura 14-17. Perspectivas tridimensionales de los ganglios basales y secciones transversal y coronal. **A)** Perspectivas tridimensionales de los núcleos caudado (rosa), putamen (azul oscuro) y globo pálido (verde). La amígdala, que es parte del sistema límbico, se encuentra en el extremo inferior del núcleo caudado. **B** y **C)** Secciones transversal y coronal que atraviesan los ganglios basales. El núcleo caudado aparece en rosa; el putamen, en azul oscuro, y el globo pálido, en verde.

sales (Fig. 14-17). A nivel histológico se encuentra que en ambos núcleos domina un tipo concreto de neurona, las neuronas espinosas medianas, que son neuronas GABA-érgicas con pequeños cuerpos celulares y árboles dendríticos densamente cubiertos de espinas dendríticas. Estas neuronas reciben sinapsis excitadoras (glutamaérgicas) de muchas neuronas piramidales de la corteza (a excepción de la corteza visual primaria y la corteza auditiva primaria) y también de zonas del tálamo y del área *pars compacta* (parte compacta) de la sustancia negra (v. Material web. Contenido complementario. Neuronas características de los diferentes núcleos de los ganglios basales). Dado que los potenciales de acción de las neuronas espinosas medianas sólo se desencadenan tras una alta influencia excitatoria, se considera que estas neuronas integran la actividad de miles de neuronas corticales. Los estudios anatómicos han mostrado que existe una organización topográfica en el patrón de conexiones entre los núcleos de la corteza y las áreas del caudado y el putamen, de modo que ciertas zonas de la corteza están más estrechamente conectadas con zonas concretas de los núcleos estriados. El núcleo caudado recibe proyecciones principalmente de las regiones de asociación multimodal de la corteza y de las áreas motoras implicadas en el control del movimiento ocular. El núcleo putamen recibe proyecciones principalmente de las áreas somatosensoriales, las áreas motoras y premotoras, la corteza visual secundaria y las áreas de asociación auditiva del lóbulo temporal (Fig. 14-18 A).

El globo pálido se encuentra situado en la parte interna de los ganglios basales, junto al núcleo putamen (Fig. 14-17). Funcionalmente se divide en dos segmentos, el externo y el interno. Ambos segmentos contienen principalmente neuronas GABA-érgicas y reciben axones de tipo inhibidor (también GABA-érgicos) de las neuronas espinosas medianas de los núcleos caudado y putamen. Estos axones también están organizados topográficamente en función del área de origen en los núcleos caudado y putamen y muestran un alto grado de convergencia: cada célula del globo pálido recibe axones de más de 100 neuronas espinosas medianas. Los circuitos en los que están implicados los segmentos interno y externo del globo pálido son diferentes. El segmento interno proyecta en núcleos del tálamo (complejo ventral anterior/ventral lateral) que, a su vez, proyectan en las áreas motoras de la corteza. El segmento externo del globo pálido, sin embargo, proyecta al segmento interno del globo pálido y al núcleo subtalámico que proyecta, a su vez, en el segmento interno del globo pálido y en el área *pars reticulata* (parte reticulada) de la sustancia negra (Fig. 14-18 B).

La actividad en los ganglios basales, a diferencia de lo que ocurre en las áreas motoras de la corteza, no aparece en los momentos previos a la ejecución de un movimiento, sino que es simultánea a la actividad muscular y continúa durante toda la ejecución de la acción. Al igual que ocurre con el cerebelo, los ganglios basales y el tálamo forman circuitos recurrentes de actividad que modulan de forma indirecta la actividad de las áreas de la corteza. Esta modulación se lleva a cabo a través de dos vías de tipo inhibitorio: la vía directa y la vía indirecta. La vía directa es una vía desinhibidora: la activación de los núcleos caudado y putamen produce la inhibición de las neuronas GABA-érgicas del segmento interno del globo pálido. Dado que las neuronas del globo pálido tienen un alto nivel de actividad espontánea de carácter inhibidor que alcanza a la corteza motora a través de los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo, la inhibición de su actividad permite, de hecho, que se desencadene la acción (Fig. 14-19 A).

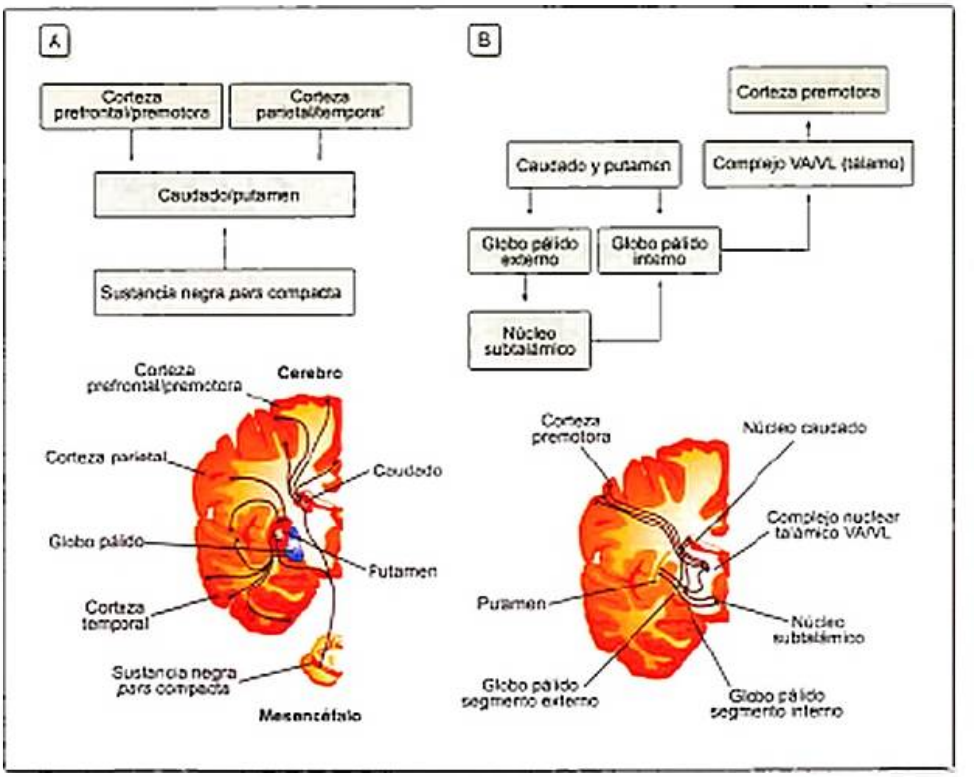


Figura 14-18. Conexiones de los ganglios. **A)** Aferencias principales que llegan a los ganglios basales (núcleos caudado y putamen). **B)** Conexiones que parten del globo pálido tanto al tálamo y a la corteza como al caudado, putamen y núcleo subtalámico. Complejo VA/VL: complejo ventral anterior/ventral lateral.

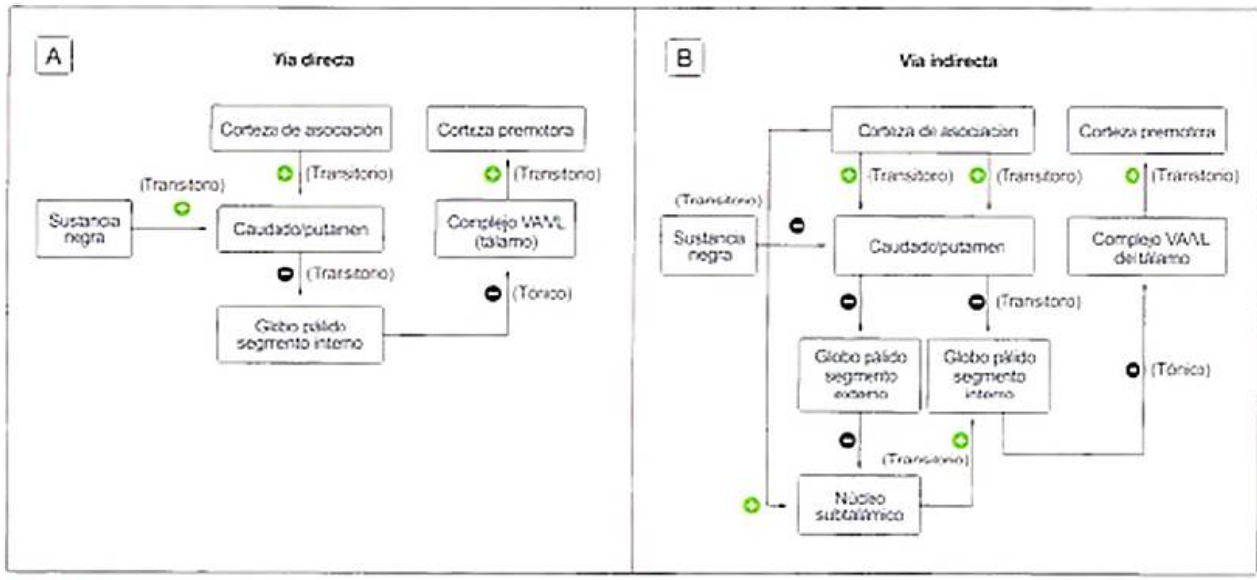


Figura 14-19. Comparación de las vías directa e indirecta de influencia de los ganglios basales. Se muestran los principales núcleos implicados en las vías directa (A) e indirecta (B) de influencia de los ganglios basales. Los signos positivos y negativos indican el carácter excitador o inhibidor, respectivamente, de las sinapsis. También se indica si la actividad es transitoria o tónica. La vía directa transcurre entre los núcleos estriados (inhibidores), el segmento interno del globo pálido (inhibidor), los núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL) del tálamo (excitadores) y las áreas motoras de la corteza. La vía indirecta modula el grado de actividad presente en la vía directa a través de la conexión entre los núcleos estriados (inhibidores), el segmento externo del globo pálido (inhibidor) y el núcleo subtalámico (excitador), que modula la actividad del segmento interno del globo pálido.

> De forma metafórica podría decirse que las neuronas del globo pálido funcionan como el freno de un coche en marcha: su activación mantiene el coche parado, mientras que su inhibición, generada por la actividad de los núcleos caudado y putamen, permite que el coche se mueva.

Se ha comprobado que la actividad de las neuronas espinosas medianas (en los núcleos caudado y putamen) se incrementa en los momentos previos a la ejecución de una acción, lo que es coherente con el papel desinhibidor ejercido por esta vía.

La vía indirecta, sin embargo, parece implicada en la modulación del grado de inhibición tónica ejercido por el segmento interno del globo pálido. La activación de los núcleos

Recuadro 14-5. Enfermedad de Parkinson y corea de Huntington

La enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington son enfermedades degenerativas que afectan a los circuitos de funcionamiento de los ganglios basales y que muestran, por lo tanto, la relevancia de éstos en el control del movimiento. La enfermedad de Parkinson resulta de un proceso degenerativo en la vía que une la sustancia negra (área parte compacta) y los núcleos caudado y putamen (Fig. 14-20). Esta vía, denominada fascículo nigroestriado, está compuesta por neuronas dopaminérgicas que, mediante conexiones excitadoras en los núcleos estriados, ejercen una función desinhibidora sobre el nivel de inhibición tónica producido por los ganglios basales. El proceso degenerativo lleva a la pérdida de axones y cuerpos celulares dopaminérgicos, lo que limita el efecto desinhibidor de la vía directa de influencia de los ganglios basales. El resultado, como se plasma en los síntomas de estos pacientes, es un entenecimiento general de los movimientos (que afecta por igual a todos los grupos musculares) y también grandes dificultades para interrumpir una conducta e iniciar otra. A la par, aparecen temblores, incluso en estado de reposo, debilidad general, rigidez en las extremidades y el cuello y limitada expresión facial. Aunque no se conoce la causa de la enfermedad, se sospecha que puede ser el resultado del efecto de toxinas ambientales o de alteraciones infecciosas.

> El consumo de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MTPT), un derivado de la droga dietilamida del ácido lisérgico (LSD), también produce síntomas parkinsonianos, al destruir las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

El tratamiento más utilizado consiste en administrar l-dopa a los pacientes. Dado que esta sustancia es precursora de la dopamina, incrementa la cantidad de neurotransmisor sintetizado y liberado por las neuronas de esta vía que hayan sobrevivido al proceso degenerativo, aliviando así los síntomas. La corea de Huntington también es el resultado de un proceso de degeneración neuronal, aunque en este caso las neuronas afectadas son las neuronas espinosas medianas de los núcleos caudado y putamen.

> A menudo también se produce cierto grado de degeneración en la corteza frontal y temporal con la progresión de la enfermedad, lo que produce síntomas de demencia.

Recuadro 14-5. Enfermedad de Parkinson y corea de Huntington *(cont.)*

La degeneración de estas neuronas reduce el efecto inhibidor que estos núcleos ejercen sobre el segmento externo del globo pálido, afectando a la vía indirecta de influencia de los ganglios basales (Fig. 14-20). El resultado es una reducción de la modulación interna de los niveles de inhibición ejercidos por los ganglios basales, lo que se plasma en síntomas como la realización de movimientos rápidos incontrolables (fragmentos de movimientos complejos, aunque realizados de forma involuntaria) o la presencia de espasmos en las extremidades, es decir, la aparición de conductas motoras que en situaciones normales se habrían mantenido inhibidas por la acción de los ganglios basales. Los pacientes presentan un deterioro general de sus habilidades motrices (que comienza en la cara y las manos y se extiende progresivamente al resto del cuerpo) que acaba afectando también a las habilidades cognitivas y emocionales. Esta enfermedad tiene un origen genético y hay marcadores que permiten detectar la presencia del gen relacionado con la enfermedad. Sin embargo, no existe ningún tratamiento para ella, por lo que los pacientes mueren en los 10 o 20 años posteriores a su desencadenamiento.

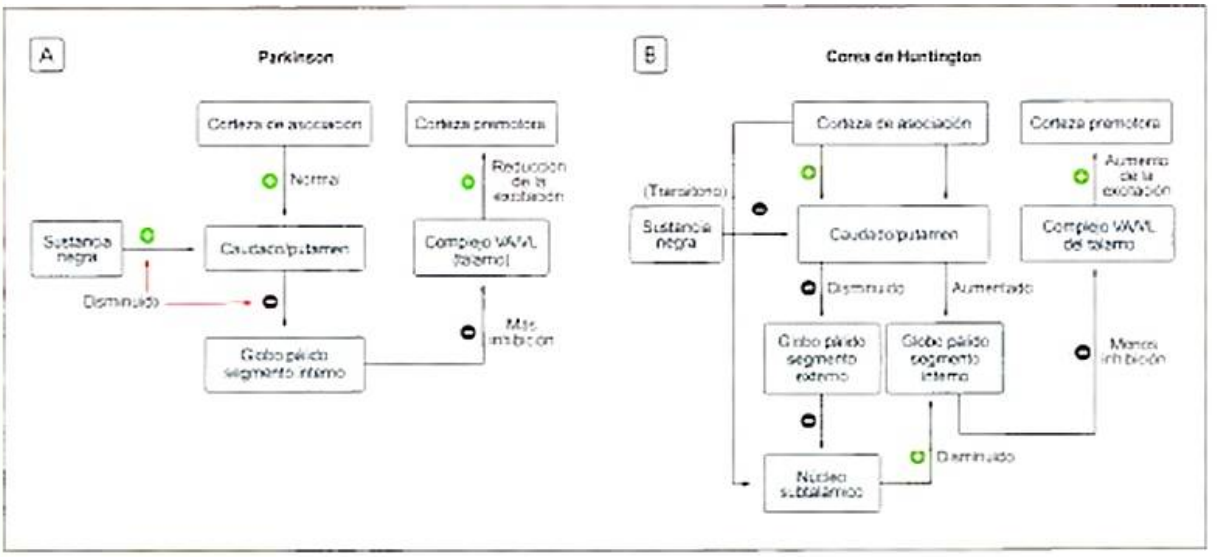


Figura 14-20. Comparación de los déficits en la actividad de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson **(A)** y en la corea de Huntington **(B)**. Esta figura muestra, de forma similar a la figura 14-19, los núcleos principales implicados en las vías directa **(A)** e indirecta **(B)** de influencia de los ganglios basales y los efectos que sobre cada una de ellas tienen las enfermedades de Parkinson y corea de Huntington. En el caso del Parkinson, la disminución de la actividad en la vía directa incrementa el grado de inhibición global ejercido por los ganglios basales, lo que dificulta la realización de movimientos. En el caso de la corea de Huntington, la disminución de la actividad en la vía indirecta reduce el grado de inhibición global ejercido por los ganglios basales, lo que lleva al desencadenamiento involuntario de movimientos incontrolados. Complejo VA/VL: complejo ventral anterior/ventral lateral.

caudado y putamen afecta también, de forma inhibidora, al segmento externo del globo pálido. El segmento externo del globo pálido muestra también un patrón de inhibición tónica sobre el núcleo subtalámico. La influencia inhibidora de los núcleos estriados reduce la influencia inhibidora del globo pálido sobre el núcleo subtalámico, lo que lleva a un incremento de la actividad de este núcleo que revierte, a su vez, de forma excitadora, sobre el segmento interno del globo pálido. Por lo tanto, la activación de esta vía indirecta incrementa, de hecho, el grado de inhibición que el segmento interno del globo pálido ejerce sobre los núcleos del tálamo, lo que produce un mayor grado de inhibición motora (Fig. 14-19B). Patologías como la enfermedad de Parkinson o la corea de Huntigton, que afectan a diferentes neuronas de los ganglios basales, muestran la gran relevancia de estos complejos circuitos inhibidores en el control de nuestros movimientos (Recuadro 14-5).

Los ganglios basales también están involucrados en la modulación de otros aspectos de la conducta, además de los motores. En efecto, puede hablarse de tres sistemas más de modulación que implican diferentes áreas de la corteza, partes de los ganglios basales y áreas del tálamo: un *circuito prefrontal*, implicado en el inicio y terminación de procesos cognitivos; un *circuito límbico*, que regula la conducta emocional y la motivación, y un *circuito oculomotor*, que modula la actividad de los campos oculares frontales y suplementarios (v. Material web. Contenido complementario. Implicación de los ganglios basales en otros circuitos corticales).

Existe una organización topográfica en el patrón de conexiones entre los núcleos de la corteza y las áreas del caudado y el putamen, de modo que ciertas regiones de la corteza están más estrechamente conectadas con zonas concretas de los núcleos estriados. Los ganglios basales y el tálamo forman circuitos recurrentes de actividad que modulan de forma indirecta la actividad de las áreas de la corteza. Esta modulación se lleva a cabo a través de dos vías de tipo inhibitorio: la vía directa y la vía indirecta.

Cerebelo

El cerebelo es una gran estructura que se encuentra en la parte posterior del encéfalo (v. apartado Cerebelo del cap. 3), junto a la protuberancia del tronco encefálico (v. Fig. 14-1 y 3-10). A nivel macroscópico la sustancia gris del cerebelo queda conformada por una corteza en su parte exterior y por un conjunto de núcleos cerebelosos profundos en su interior (núcleos dentado, interpuesto y fastigio). Estos núcleos son de hecho agrupaciones celulares en las que se producen sinapsis entre múltiples fibras, tanto aferentes como eferentes. Tal como hemos señalado en el capítulo 3, la corteza del cerebelo está dividida en tres partes: una zona central denominada vermis, dos zonas laterales o hemisferios cerebelosos y una estructura independiente ubicada en el extremo inferior, denominada lóbulo floculonodular. El cerebelo está unido a la protuberancia del tronco encefálico mediante haces de axones (sustancia blanca) denominados pedúnculos cerebelosos (superior, medio e inferior) (Fig. 14-21). A nivel microscópico la corteza cerebelosa se caracteriza por poseer tres capas: una capa externa de tipo molecular, una capa intermedia en la que se encuentran células de Purkinje y una capa interna en la que se encuentran células granulares (v. Material web. Contenido complementario. Neuronas características del cerebelo).

Una de las peculiaridades del cerebelo es la riqueza de tipos de neuronas y el complejo patrón de interconexión que se establece entre todas ellas. Otra característica peculiar del cerebelo es su organización ipsilateral: durante la ejecución de movimientos de la parte derecha del cuerpo, se activa el hemisferio derecho del cerebelo (junto a la corteza motora del hemisferio izquierdo). Por lo tanto, los haces de fibras normalmente se decusan antes de alcanzarlo o en seguida de abandonarlo.

El cerebelo está estrechamente conectado con múltiples áreas del SNC, como la corteza, el tálamo, los ganglios basales, el tronco encefálico y la médula. Las proyecciones de todas estas áreas alcanzan el cerebelo a través de los pedúnculos cerebelosos. En muchos casos los axones hacen sinapsis en células de los núcleos pontinos del tronco encefálico antes de alcanzar el cerebelo. Estas proyecciones se combinan en los núcleos internos del cerebelo con las vías que alcanzan el cerebelo desde la oliva inferior a través del pedúnculo cerebeloso inferior (Fig. 14-22 y 3-16). Ambas vías se caracterizan por estar formadas por neuronas claramente diferenciadas. Las fibras que unen los núcleos pontinos y el cerebelo se denominan fibras musgosas, mientras que los axones que provienen de la oliva inferior se denominan fibras trepadoras. Las fibras musgosas proyectan a los núcleos profundos del cerebelo, pero también hacen sinapsis en las células granulares de la corteza cerebelosa. Las células granulares envían, a su vez, axones a la capa molecular de la corteza cerebelosa. Estos axones tienen una forma muy característica, similar a una «T», por lo que son denominados fibras paralelas. Las fibras paralelas hacen sinapsis con las células de Purkinje presentes en la corteza cerebelosa. Las células de Purkinje tienen grandes cuerpos celulares y un rico árbol de dendritas, y se encuentran alineadas en la misma capa de la corteza cerebelosa (v. Fig. 3-17A). Cada célula de Purkinje recibe estimulación de un gran número de fibras paralelas. A su vez, la gran extensión de las fibras paralelas determina que cada una de ellas pueda hacer sinapsis en miles de células de Purkinje. Cada célula de Purkinje recibe también axones de una única fibra trepadora, aunque ésta hace sinapsis en múltiples lugares de la misma célula (incluido el soma). A su vez, otras neuronas del cerebelo, como las células estrelladas, las células en cesta y las

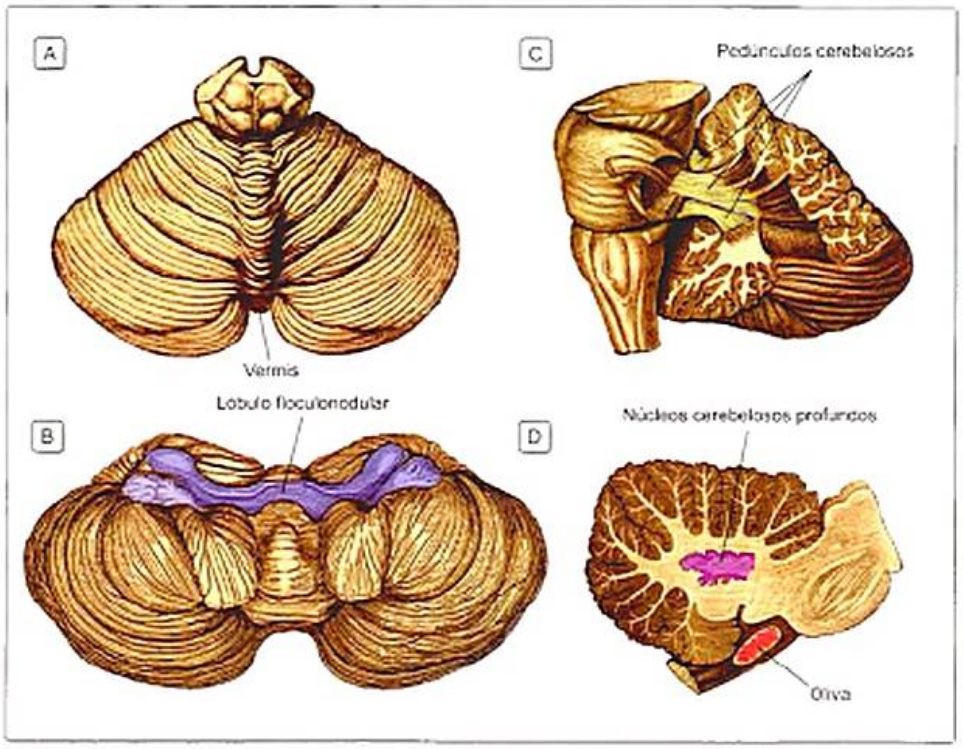


Figura 14-21. Estructura macroscópica del cerebelo. Se muestran distintas perspectivas del cerebelo. **A** y **B**) Superficie externa del cerebelo, vista de frente (**A**) y desde abajo (**B**). En A se aprecia claramente la diferencia entre la zona central o *vermis* y los hemisferios laterales. En B se aprecia, en azul, el lóbulo *floculonodular*. **C**) Sección del cerebelo en la que se aprecian los tres *pedúnculos cerebelosos*, señalados en amarillo. **D**) Sección del cerebelo en la que se observan los *núcleos cerebelosos profundos*, indicados en violeta, y la oliva, indicada en rojo.

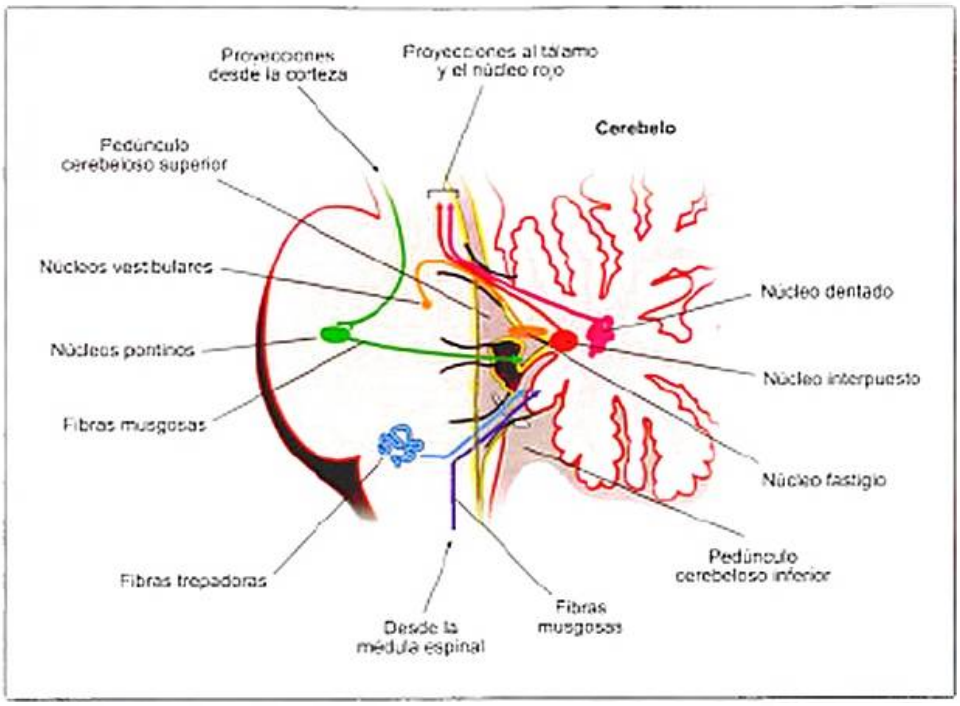


Figura 14-22. Conexiones entre el cerebelo y otras áreas. La figura muestra como el cerebelo recibe axones tanto de la corteza, a través de los núcleos pontinos (en verde), como de la oliva (azul claro), los núcleos vestibulares (naranja) y la médula espinal (azul oscuro). Las diferentes fibras que alcanzan el cerebelo a través de los pedúnculos cerebelosos (musgosas en verde y azul oscuro y trepadoras en azul claro) sinaptan a diferentes niveles de la corteza y de los núcleos cerebelosos profundos, formando complejos circuitos locales. Los axones que parten de las neuronas de los núcleos profundos del cerebelo se dirigen de nuevo a la corteza, a través del tálamo (en rosa), o a otros núcleos subcorticales, como el núcleo rojo (en rojo) o los núcleos vestibulares del tronco encefálico (en naranja).

células de Golgi, forman circuitos locales que inhiben a las células de Purkinje (Fig. 14-23). El resultado final es un complejo sistema de modulación mutua entre las dos vías de *input* al cerebelo y los circuitos locales: las fibras paralelas excitan a las células de Purkinje mientras que las fibras trepadoras regulan la frecuencia de descarga de las células de Purkinje y sus características, así como la sensibilidad de la neurona a la activación producida por las otras fibras. Este complejo sistema modulador se basa en los diferentes efectos que sobre las células de Purkinje tienen los distintos tipos de fibras: las fibras paralelas generan potenciales de acción simples, mientras que las fibras trepadoras generan potenciales de acción complejos ligados a la entrada de calcio en la célula. Estos potenciales de acción complejos modifican temporalmente la sensibilidad de la neurona, por lo que pueden inhibir los potenciales de acción simples generados por las fibras paralelas. En efecto, se han demostrado procesos tanto de potenciación a largo plazo como de depresión a largo plazo en los patrones de interacción entre las distintas fibras del cerebelo. Las células de Purkinje proyectan, a su vez, desde la corteza cerebelosa a los

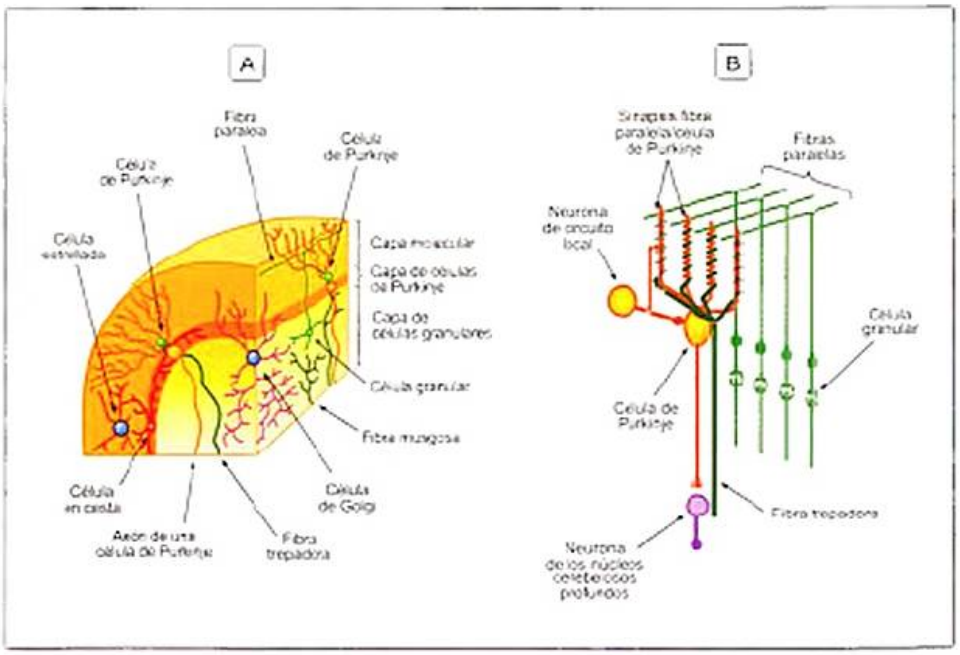


Figura 14-23. Tipos de neuronas cerebelosas y representación esquemática de sus conexiones. La figura muestra la ubicación de los diferentes tipos de neuronas cerebelosas en la corteza del cerebelo (**A**), así como un patrón esquemático de las conexiones entre los diferentes tipos de fibras (**B**). Se pueden observar las células de Purkinje, características del cerebelo, y los diversos tipos de fibras que modulan su actividad: fibras paralelas, fibras trepadoras y neuronas como las células de Golgi o las células estrelladas que forman parte de circuitos locales de modulación.

núcleos profundos del cerebelo, ejerciendo un efecto inhibidor sobre éstos (son células GABA-érgicas). De los núcleos profundos parten los axones que conectan el cerebelo con el resto de las áreas cerebrales a través del tálamo, donde se combina el efecto modulador ejercido por los ganglios basales y el cerebelo.

> Aunque las vías que llegan al tálamo desde el cerebelo y los ganglios basales se mantienen, en su mayor medida, separadas, se ha podido constatar que en algunas áreas de algunos núcleos, como el ventral lateral, se produce el entrecruzamiento de las fibras provenientes de ambas estructuras.

Desde el punto de vista funcional, se considera que este complejo sistema de circuitos neuronales y modulaciones mutuas permite la integración de la información sensorial y motora sobre los movimientos en marcha y la adecuación de éstos a las circunstancias. El cerebelo integra información cortical y medular para detectar la diferencia entre el movimiento planeado y el realmente ejecutado, de modo que se pueda corregir la ejecución. Por ello, el cerebelo se considera especialmente importante para el aprendizaje motor: en los primeros ensayos de una nueva acción el cerebelo es altamente activo, lo que sugiere que parte de su actividad consiste en determinar el grado de error motor cometido y ajustar la acción hasta lograr una ejecución adecuada (v. Material web, Animaciones y vídeos, Modelo computacional del funcionamiento conjunto de los ganglios basales y el cerebelo).

En función del patrón de proyecciones desde el cerebelo y también del tipo de funciones en las que cada área está implicada, puede dividirse el cerebelo en tres partes: el cerebrocerebelo, el espinocerebelo y el vestibulocerebelo (v. Fig. 3-17 B). El **cerebrocerebelo** está formado por los extremos laterales de los dos hemisferios del cerebelo y se considera principalmente implicado en el control de los movimientos que exigen una alta precisión tanto espacial como temporal. Recibe proyecciones de múltiples áreas de la corteza cerebral, como la corteza motora y premotora, la corteza somatosensorial primaria y de asociación y las áreas de asociación visual de la corteza posterior parietal. Estas proyecciones alcanzan la corteza del cerebelo después de hacer sinapsis en células de los núcleos pontinos. Las células de Purkinje de esta parte de la corteza cerebelosa proyectan al núcleo dentado y, desde allí y a través del núcleo ventral del tálamo, los axones alcanzan las áreas motoras de la corteza (Figs. 14-24 A y 14-25 A). El **espinocerebelo** ocupa la zona central del cerebelo, o vermis, y las porciones intermedias de los hemisferios laterales. Se considera principalmente implicado en la integración de información multisensorial y en el control de los movimientos gruesos y la postura, dado que recibe información de tipo somático sobre el estado de los músculos y su posición. Estas áreas de la corteza cerebelosa reciben proyecciones que provienen de la médula espinal y que alcanzan el cerebelo tras una sinapsis en el núcleo dorsal de Clarke, así como información visual y auditiva de las áreas de asociación corticales. Las células de Purkinje de estas zonas proyectan a los núcleos interpuestos. Desde allí parten dos vías diferenciadas: a las áreas motoras de la corteza a través del tálamo, y directamente a la médula espinal a través del núcleo rojo del tronco cerebral (tracto rubroespinal) (Figs. 14-24 A y 14-25 A). Al igual que la corteza motora, el espinocerebelo muestra una organización somatotópica, en la que cada zona del cuerpo se corresponde con una zona específica del espinocerebelo: el vermis está relacionado con la actividad de los

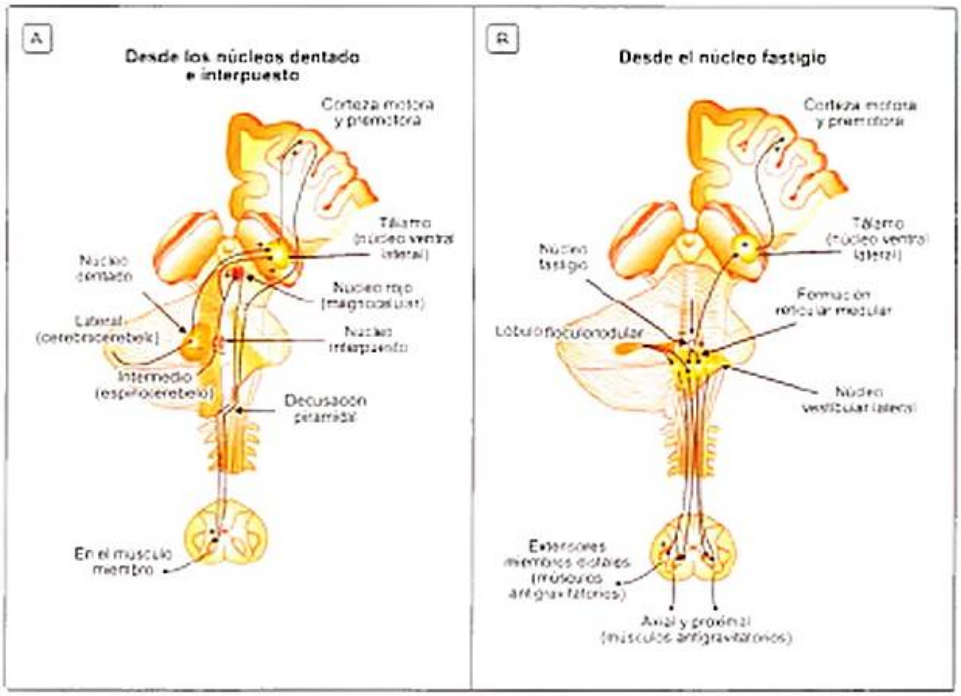


Figura 14-24. Conexiones entre los núcleos profundos del cerebelo y otras áreas cerebrales. Se observan las distintas vías de proyección desde el cerebelo. **A)** Conexiones entre el cerebrocerebelo, el núcleo dentado (naranja), el núcleo ventral lateral del tálamo (verde) y las áreas premotoras y motora primaria de la corteza. También se muestran las conexiones entre el espinocerebelo, el núcleo ventral lateral del tálamo y el núcleo rojo del tronco encefálico (rojo), y desde estos núcleos, a la corteza y a la médula espinal, respectivamente. **B)** Conexiones entre el vestibulocerebelo, el núcleo fastigio, los núcleos vestibulares del tronco encefálico (verde), la formación reticular y, desde ahí, tanto a la médula espinal como a la corteza motora (a través del tálamo).

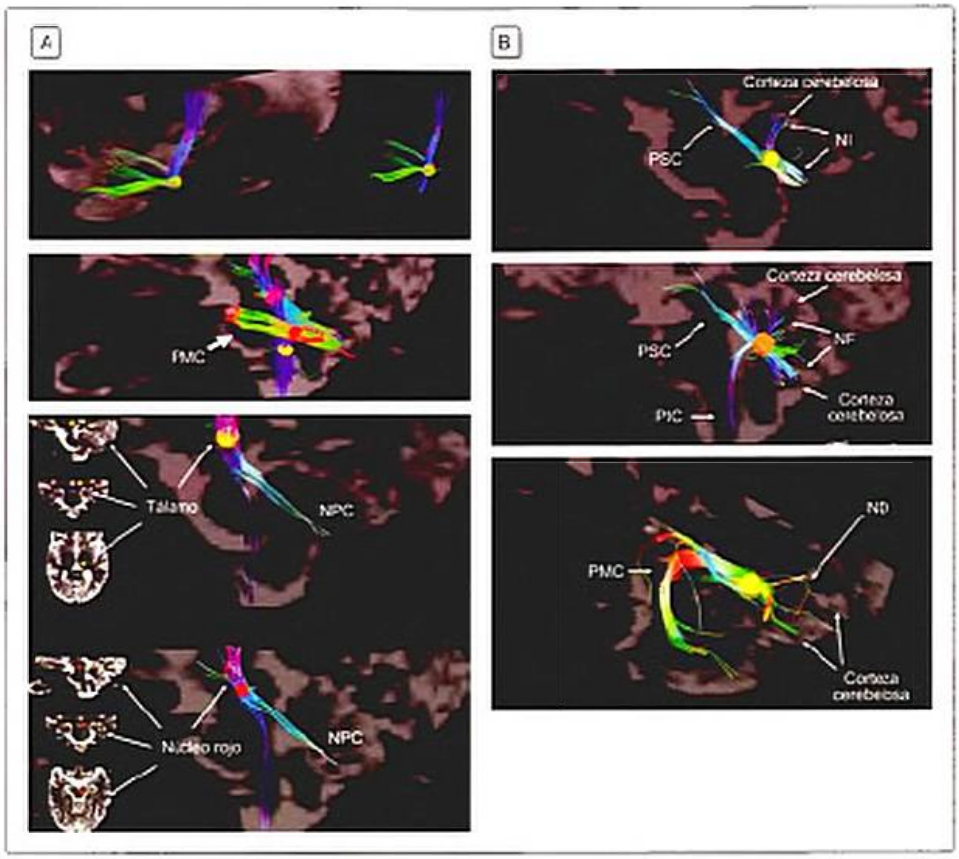


Figura 14-25. Conexiones entre el cerebelo y otras áreas cerebrales. Se muestran varias reconstrucciones de los tractos hacia el cerebelo y desde éste, obtenidas mediante el uso en resonancia magnética de *imágenes por tensor de difusión* (DTI). Esta técnica permite establecer el recorrido espacial de las moléculas de agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca y, por lo tanto, apreciar con mayor detalle las conexiones entre las distintas áreas. Los colores representan la dirección de las fibras: las fibras rojizas señalan tractos en dirección derecha-izquierda; las fibras verdosas señalan conexiones anteroposteriores, y las fibras de coloración azulada muestran vías ascendentes/descendentes. **A)** Vías de conexión del cerebelo con otros núcleos. En la imagen superior se observan las vías desde la corteza a la oliva (azul) y desde la oliva (amarillo) a la corteza cerebelosa (verde). En la imagen central se aprecian los tres pedúnculos cerebelosos como haces de fibras: superior (círculo rosa), inferior (círculo amarillo) y medio (círculo rojo y flecha blanca). En la imagen inferior se muestran las proyecciones desde los núcleos profundos del cerebelo (NPC) al tálamo (amarillo) y el núcleo rojo (rojo). **B)** Vías de conexión entre los núcleos internos del propio cerebelo. En la imagen superior se observan las fibras que alcanzan al núcleo *interpuesto* (NI, amarillo) a través del pedúnculo superior (PSC). En la imagen central se observan las vías que alcanzan al núcleo *fastigio* (NF, naranja) a través de los pedúnculos superior (PSC) e inferior (PIC). En la imagen inferior se muestran las vías que alcanzan al núcleo *dentado* (amarillo, ND) desde el pedúnculo medio (PMC). En los tres casos se pueden apreciar también las fibras que unen estos núcleos con la corteza cerebelosa (líneas azules y verdosas).

músculos proximales, mientras que las porciones intermedias de los hemisferios parecen relacionadas con la actividad de los músculos distales de las extremidades. Sin embargo, los mapas somatotópicos del cerebelo, a diferencia de los de la corteza motora, están fraccionados: las diferentes partes del cuerpo están representadas varias veces en múltiples grupos de células separados espacialmente, por lo que todavía no se entienden las características funcionales de este tipo de organización. El **vestibulocerebelo** se corresponde con el lóbulo floculonodular (Fig. 14-24B). Su función principal consiste en la regulación de los movimientos relacionados con la postura y el equilibrio a partir de la información vestibular disponible. Además, está implicado en la coordinación de los movimientos oculares con los movimientos del cuerpo.

> Cuando se realizan movimientos de la cabeza mientras se mantiene la fijación ocular, se produce, de modo reflejo, un movimiento ocular de la misma amplitud pero en dirección opuesta, que permite mantener el objeto observado en la fóvea (v. cap. 10). Estos movimientos oculares compensatorios, o reflejo vestibulocular, están controlados por el vestibulocerebelo.

Recibe proyecciones principalmente de los núcleos vestibulares, así como información visual y oculomotora desde los colículos superiores. Las células de Purkinje de estas zonas proyectan al núcleo fastigio. A su vez, las células de este núcleo envían axones de vuelta a los núcleos vestibulares del tronco encefálico, a la formación reticular y, desde ahí, a la médula espinal y a la corteza a través del tálamo (Figs. 14-24B y 14-25). Dadas las múltiples subdivisiones funcionales del cerebelo los daños en el mismo producen trastornos motores de características muy diversas (Recuadro 14-10).

> El cerebelo es un centro modulador del control motor que actúa a través de diferentes vías sobre el tronco del encéfalo y sobre la corteza motora para corregir los errores en el curso del movimiento y para proporcionarle a éste precisión. El cerebrocerebelo se encuentra implicado en la programación de secuencias coordinadas de movimientos y en la coordinación temporal. El espinocerebelo participa en el control postural y de la locomoción y modifica el tono de los músculos distales de las extremidades. Finalmente, la función fundamental del vestibulocerebelo es el restablecimiento del equilibrio y la modulación de la postura.

Recuadro 14-6. Daños en el cerebelo

Dado que el cerebelo está implicado en múltiples funciones diferentes, los daños en esta estructura pueden producir trastornos muy diversos (aunque todos muestran un claro componente motor). La lesión del lóbulo floculonodular produce principalmente vértigo y problemas para mantener el equilibrio. El daño en las zonas laterales de la corteza (cerebrocerebelo) se manifiesta en errores al ajustar la fuerza, dirección, velocidad y amplitud de los movimientos. Estos problemas a menudo tienen un mayor efecto sobre los movimientos altamente practicados, que son los que requieren de una mayor precisión temporal durante la ejecución. Estos daños también pueden producir hipotonía (reducción del tono muscular), temblores o nistagmo cerebeloso (movimiento involuntario e incontrolable de los ojos). El daño en el vermis y en las zonas laterales generalmente afecta a los movimientos globales de todo el cuerpo, lo que a menudo produce ataxia (problemas en la realización de movimientos coordinados). Los problemas de equilibrio y de coordinación motora que se sufren al consumir alcohol en exceso son el resultado de la interferencia que el alcohol produce en la actividad normal del vermis. Las pruebas neurológicas que suelen usarse para identificar daños cerebelosos por lo general incluyen tareas como caminar (equilibrio, coordinación global de movimientos), tocarse la nariz con el dedo (precisión espacial y temporal del movimiento) o realizar movimientos simples con los dos brazos de forma repetitiva (coordinación fina, precisión temporal).

Núcleos motores en el tronco encefálico

El tronco encefálico está compuesto por el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (v. apartado Tronco del encéfalo del cap. 3). En él se encuentran muchos centros responsables del control de muchas de las funciones vitales, como la presión arterial, la respiración o el funcionamiento gastrointestinal. Algunos de estos núcleos están también implicados en el control motor, sobre todo en el control de la postura y el equilibrio. Aunque ya se han mencionado algunos de ellos, se verá ahora con más detalle cuáles son los núcleos más importantes.

La formación reticular es una gran estructura situada en el centro del tronco encefálico (Fig. 14-2e y 3-9B). Abarca desde el borde inferior del bulbo hasta el extremo superior del mesencéfalo. Es una de las estructuras filogenéticamente más antiguas del cerebro, formada por una complicada red de circuitos neuronales en la que se pueden distinguir múltiples subnúcleos implicados en funciones diferentes. Al encontrarse entre la corteza y la médula, se caracteriza por su alto grado de interconexión con múltiples áreas cerebrales: recibe axones de la corteza, los ganglios basales y el cerebelo, y el aparato vestibular, así como las vías aferentes que provienen de la médula. A su vez, proyecta a los niveles superiores, como la corteza y el tálamo, al cerebelo y a los niveles inferiores a través del tracto reticuloespinal.

La formación reticular está implicada en los ciclos de sueño y vigilia, en el control cardiovascular y en la modulación de la respuesta de dolor, entre otras funciones. A nivel motor es de destacar que la formación reticular está implicada en el control del movimiento ocular, la masticación, las expresiones faciales y el tono muscular, así como en la modulación de los reflejos viscerales y otros reflejos medulares. También participa en los ajustes posturales necesarios durante la ejecución de los movimientos, combinando la información sensorial y motora proveniente de la corteza, la información vestibular relacionada con el equilibrio y la información moduladora del cerebelo y los ganglios basales.

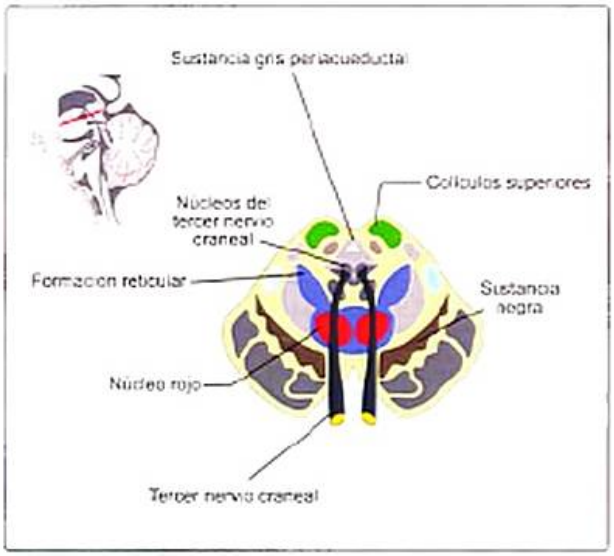


Figura 14-2e. Núcleos del tronco encefálico implicados en el control del movimiento. La figura representa de forma ampliada los núcleos del tronco encefálico presentes en el mesencéfalo. De los diferentes núcleos, los más relevantes en el control del movimiento son: la formación reticular (azul), el núcleo rojo (rojo), la sustancia negra (gris oscuro), los colículos superiores (verde) y la sustancia gris periacueductal (gris) que rodea el acueducto cerebral (blanco).

> Por ejemplo, si una persona ha de tirar de una palanca al oír una señal, mediante el registro electromiográfico puede verse que los músculos gastrocnemios de la pantorrilla (los gemelos) se activan 100 ms antes que el bíceps del brazo. Esta activación, de carácter anticipatorio, permite mantener la estabilidad y se produce gracias a las señales de la formación reticular.

La formación reticular también se ha relacionado con la generación de patrones rítmicos de movimiento, como los implicados en la respiración, la masticación o la locomoción. Durante el sueño la formación reticular ejerce una fuerte influencia inhibitoria que evita la realización de movimientos.

El núcleo rojo también se encuentra situado en el tronco encefálico, en el mesencéfalo (Figs. 14-2e y 3-9A). En él se pueden distinguir dos partes, claramente diferenciables por las células que las componen: una parte magnocelular, situada en posición posterior, y una parte parvocelular, de mayor tamaño, situada en posición anterior. El núcleo rojo recibe múltiples proyecciones de los núcleos profundos del cerebelo y también de la corteza motora. Las neuronas del área parvoce-

lular proyectan predominantemente a la oliva inferior, que, como se ha mencionado, es el núcleo en el que se originan las fibras trepadoras del cerebelo. Las neuronas del área magnocelular proyectan predominantemente a la médula espinal a través del tracto rubroespinal. Las proyecciones del tracto rubroespinal parecen implicadas en la estabilización de los miembros mediante la coactivación de los músculos agonistas y antagonistas y participan en el control de los movimientos coordinados de los brazos, las piernas y las manos (aunque no de los dedos, que dependen del tracto corticoespinal).

La sustancia negra, que, como se ha mencionado, está implicada en el funcionamiento de los ganglios basales, también se encuentra situada en el tronco encefálico, en el mesencéfalo (fig. 14-26). La sustancia negra está dividida en dos partes claramente diferenciadas tanto por sus conexiones como por sus funciones: la parte compacta y la parte reticulada. Las neuronas de la parte compacta son neuronas dopaminérgicas que proyectan sobre los núcleos caudado y putamen de los ganglios basales (v. cap. 21).

> Estas neuronas tienen altos niveles de melanina, que otorgan a esta área un color más oscuro que el de otras zonas circundantes, de ahí su nombre.

Aunque el papel de esta área en el control del movimiento es indirecto, su importancia es obvia al observar los resultados de su degeneración en trastornos como la enfermedad de Parkinson (Recuadro 14-3). Las neuronas de la parte reticulada son principalmente neuronas GABA-érgicas. Reciben axones del núcleo caudado y proyectan a otros núcleos cerebrales, como el tálamo y el colículo superior, transmitiendo así los resultados de la actividad de los ganglios basales. También proyectan a la parte compacta, ejerciendo una acción moduladora sobre su actividad. Esta área es importante para el control del movimiento y también para la generación de movimientos oculares (sacádicos).

El colículo superior es una estructura pareada presente en el mesencéfalo (fig. 14-26). Se caracteriza por una organización en múltiples capas y por la presencia de mapas topográficos de tipo retinocéntrico. Las capas superficiales reciben información sensorial, sobre todo visual, proveniente de la retina, la corteza visual primaria, la corteza visual secundaria y los campos oculares frontales y suplementarios. Las capas intermedias muestran células con propiedades tanto sensoriales como motoras. Casi todas las áreas de asociación sensorial de la corteza proyectan a esta capa, que también recibe proyecciones de la sustancia negra y de otros núcleos. Las capas más profundas tienen un acusado carácter motor y están implicadas en la generación de movimientos de los ojos y también de la cabeza, sobre todo en respuestas de orientación.

> De hecho, estos núcleos están también activos en tareas, como el desplazamiento de la atención, que implican una separación entre el punto de fijación ocular y el objeto atendido (como cuando se quiere ver algo «por el rabillo del ojo»).

Los mapas topográficos que se han descrito en el colículo superior tienen un carácter retinotópico, es decir, parecen representar los estímulos del campo visual en función de su posición en la retina, en ese momento y para ese punto de fijación ocular (actualizados tras cada movimiento ocular). La fóvea está representada en estos mapas en el extremo frontal, mientras que la periferia retiniana ocupa la zona posterior. En los momentos previos a la ejecución de un movimiento sacádico se han registrado picos de activación que coinciden con la zona en el mapa retinotópico ocupada por el nuevo objeto al que se va a dirigir la mirada. El colículo superior es, por lo tanto, un sistema perceptivomotor que genera complejos movimientos oculares e incluso corporales en función de la información visual relevante para la acción en marcha. Esta estrecha comunicación entre las áreas visuales y los núcleos oculomotores es también la razón de que se produzca la supresión sacádica: la reducción en la sensibilidad visual que tiene lugar al parpadear o al realizar movimientos oculares, que evita la impresión de «discontinuidad» que se produciría durante el movimiento.

> La continuidad de la visión es una de las razones que hace imposible ver los propios ojos en movimiento al mirarse en un espejo.

La sustancia gris periacueductal es una reunión de núcleos difusos alrededor del acueducto cerebral (fig. 14-26). Aunque está principalmente relacionada con la modulación de la respuesta de dolor, algunos de sus circuitos neuronales parecen implicados en el desencadenamiento de movimientos estereotipados característicos de la especie, como la lucha, las reacciones de defensa o los bailes de cortejo (v. cap. 25).

> De las regiones del tronco del encéfalo que se encuentran directa o indirectamente implicadas en el control motor, pueden destacarse la formación reticular, el núcleo rojo, la sustancia negra, el colículo superior y la sustancia gris periacueductal.

ACTIVIDAD COORDINADA DEL SISTEMA MOTOR

Como se ha comentado desde el inicio del capítulo, el sistema motor se caracteriza tanto por su organización jerárquica como por su funcionamiento en paralelo. Cada nivel del sistema motor puede entenderse como un subsistema de la estructura global y, a su vez, como divisible en otros subsistemas. Esta división funcional permite altos niveles de recursividad, pero sólo puede darse con ricas y estrechas conexiones bidireccionales entre todos los niveles del sistema (figs. 14-27 y 14-28) (v. Material web, Contenido complementario, Riqueza de conexiones entre las diferentes áreas). Estas conexiones también permiten un mayor grado de flexibilidad, ya que las mismas funciones pueden llevarse a cabo con distintos grados de participación de los diferentes núcleos relevantes. A continuación se describirán las principales conexiones entre las diferentes áreas del sistema motor y otras áreas de la corteza y también con las motoneuronas de la médula espinal.

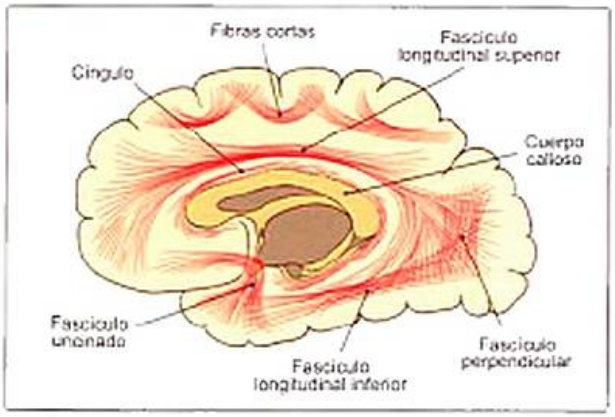


Figura 14-27. Representación gráfica de los principales fascículos cerebrales. La figura muestra de forma esquemática los principales fascículos cerebrales. Son de especial relevancia las conexiones entre las cortezas motora primaria y somatosensorial primaria, así como las conexiones entre la corteza visual, las áreas visuales de asociación y la corteza frontal y prefrontal, a través del fascículo longitudinal superior.

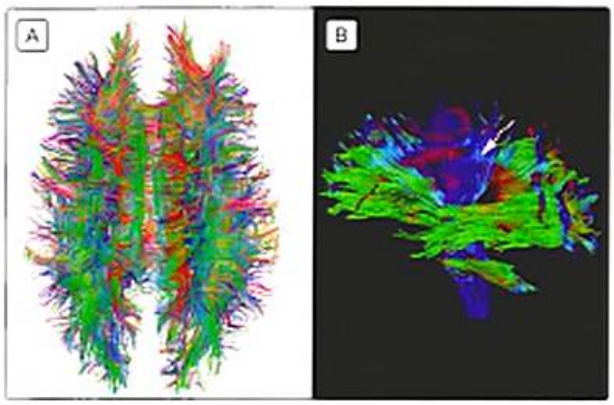


Figura 14-28. Riqueza de fascículos en la sustancia blanca cerebral. Reconstrucciones de los tractos presentes en el cerebro humano obtenidas mediante el uso de resonancia magnética de *imágenes por tensor de difusión* (*diffusion tensor imaging*, DTI), planos horizontal **(A)** y sagital **(B)**. Esta técnica permite establecer el recorrido espacial de las moléculas de agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y, por lo tanto, apreciar con mayor detalle las conexiones entre las distintas áreas. Los colores representan la dirección de las fibras: las fibras rojizas señalan tractos en dirección derecha-izquierda, las fibras verdosas señalan conexiones anteroposteriores, y las fibras de coloración azulada muestran vías ascendentes/descendentes. La flecha señala la cápsula interna.

Conexiones entre las diferentes áreas

La corteza motora primaria recibe proyecciones principalmente de las áreas premotoras y de la corteza somatosensorial primaria, que se encuentra situada en el área contigua (Fig. 14-13). Todas estas proyecciones ejercen un efecto modulador sobre la actividad de las neuronas presentes en M1, permitiendo integrar la información sobre los planes en marcha y los aspectos más cognitivos de la acción con la información sensorial obtenida durante la ejecución motora, especialmente la que proviene de los receptores sensoriales de la piel y de los músculos (husos musculares). De esta manera, existen ciclos continuos de *feedback* sensorial que permiten, por ejemplo, correcciones rápidas tanto de la trayectoria de un movimiento como de la fuerza ejercida al coger un objeto para levantarlo, con latencias de unos 75-100 ms. La corteza motora primaria también recibe axones de las áreas frontales, parietales y del núcleo ventral posterolateral del tálamo. La corteza frontal está implicada en múltiples funciones de orden superior (v. cap. 27) relacionadas con la acción intencional, la memoria e incluso la personalidad. Por esta razón, se considera que la planificación de la acción al más alto nivel en función de las experiencias previas ocurre en los núcleos de la corteza frontal (que reciben *input* de todas las áreas de asociación sensorial). Por otro lado, a través del tálamo tanto los ganglios basales como el cerebelo modulan de forma indirecta la actividad de la corteza motora primaria. Existen también conexiones entre las cortezas motoras primarias de ambos hemisferios a través del cuerpo calloso, especialmente entre las áreas relacionadas con el tronco y los miembros proximales (Fig. 14-28A).

El grueso de los axones que parten de las células de la corteza motora primaria forman la vía corticoespinal, que luego se describirá (Fig. 14-30). M1 también envía proyecciones al tálamo, la corteza somatosensorial y las áreas premotoras. Las señales motoras que llegan a las áreas somatosensoriales son muy importantes en la modulación de la respuesta sensorial y permiten discriminar entre las señales sensoriales que son resultado del propio movimiento y las ligadas a los objetos externos. También existen extensas vías de conexión con los núcleos subcorticales, como el caudado y el putamen, el núcleo rojo, la formación reticular, los núcleos pontinos (antes de alcanzar el cerebelo) y la oliva inferior, y colaterales cortos que se dirigen a la propia corteza motora, produciendo circuitos locales de modulación.

Las diferentes subáreas de la corteza premotora muestran un complejo patrón de interconexiones, tanto entre ellas como con M1 (v. Fig. 14-23) y otras áreas de la corteza. Las áreas premotoras dorsal y ventral están estrechamente interconectadas entre sí. A su vez, ambas áreas reciben señales de las áreas visuomotoras de la corteza parietal posterior y de la corteza somatosensorial, y proyectan tanto a la médula espinal de forma directa como a las demás áreas motoras (M1, área motora suplementaria, corteza cingulada), de las que también reciben proyecciones. Por ello, puede hablarse de un circuito implicado en la generación de acciones dirigidas a objetos que comenzaría en los núcleos de asociación sensorial de la corteza parietal, enlazaría con la corteza premotora y terminaría en la corteza motora primaria (Fig. 14-28A). El campo ocular frontal, que forma parte de este circuito, recibe proyecciones de múltiples áreas visuomotoras de los lóbulos temporales y parietales, de la corteza prefrontal y de algunas regiones específicamente relacionadas con el control del movimiento ocular, como el campo ocular suplementario. Sus proyecciones se dirigen principalmente al colículo superior y a otros núcleos del tronco encefálico.

El área motora suplementaria está estrechamente conectada con la corteza motora primaria y envía también axones directamente a la médula espinal. Esta área recibe señales de las áreas sensoriales de asociación tanto del lóbulo temporal como del parietal, así como señales del tálamo (especialmente de las áreas

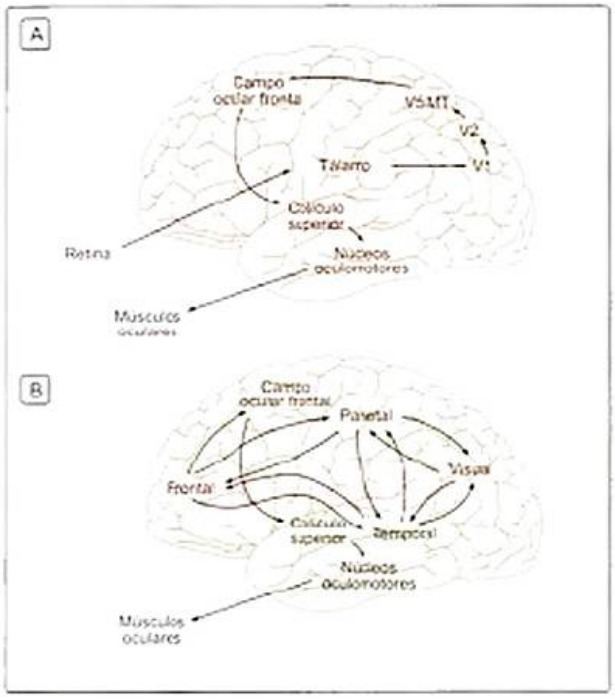


Figura 14-29. Control exógeno y endógeno del movimiento ocular. Representación esquemática de los núcleos cerebrales principales implicados en el control exógeno y endógeno del movimiento ocular. **A)** Vías principales involucradas en el control exógeno, es decir, en la realización de movimientos oculares en respuesta a la aparición de objetos en el campo visual. En este caso, la información visual que llega a la corteza occipital (V1 y V2) alcanza las áreas motoras, como los campos oculares frontales (FEF), a través de la corteza parietal. Las señales que alcanzan los colículos superiores (SC) desde los campos oculares frontales desencadenan el movimiento sacádico. **B)** Vías principales involucradas en el control endógeno, es decir, cuando se realizan movimientos oculares de manera voluntaria (dirección de la atención, control cognitivo, etc.). En este caso, la actividad se inicia principalmente en la corteza frontal a partir de las señales de las áreas occipital, temporal y parietal, alcanzando en último lugar a los campos oculares frontales (FEF).

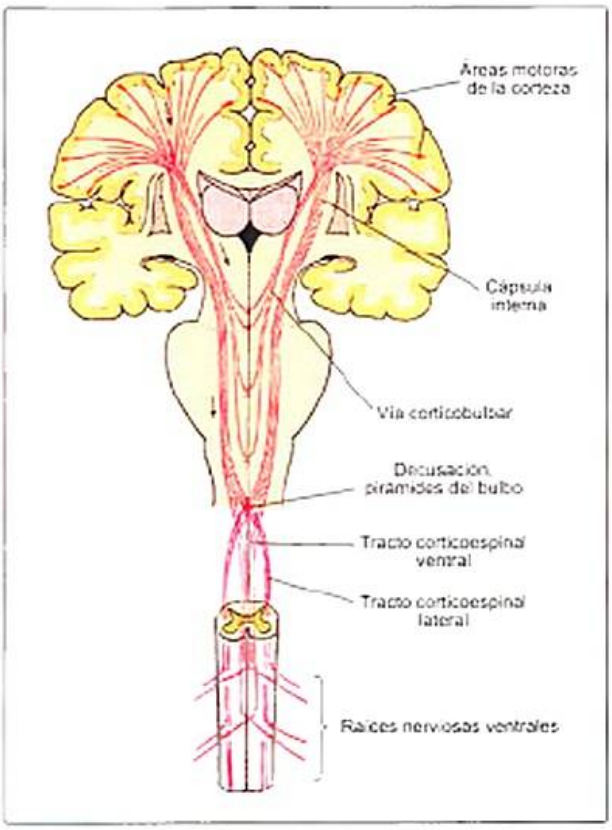


Figura 14-30. Vía corticoespinal. Representación gráfica del recorrido del fascículo corticoespinal a lo largo de la médula. Se pueden apreciar las progresivas subdivisiones (tractos corticoespinal ventral y lateral), así como los diferentes lugares en los que las fibras se decusan al lado contrario.

conectadas con el globo pálido y, en menor medida, el cerebelo). El área motora presuplementaria, sin embargo, no muestra conexiones directas ni con la corteza motora primaria ni con la médula, sino principalmente con la corteza prefrontal, las áreas motoras de la corteza cingulada y el área motora suplementaria. En este caso, se puede hablar de un segundo circuito implicado en la generación voluntaria de movimientos, que comenzaría en los núcleos de la corteza frontal, enlazaría con el área motora presuplementaria, donde convergen también las señales de los ganglios basales, y se extendería a la corteza cingulada, el área motora suplementaria y la corteza premotora antes de afectar a la corteza motora primaria (fig. 14-29B).

Los ganglios basales, el cerebelo y los núcleos del tronco encefálico, como se ha mencionado, reciben proyecciones de múltiples áreas de la corteza, tanto motora como sensorial. Estos núcleos, a su vez, forman parte de complejos circuitos cerebrales de tipo modulador que ejercen su influencia, en último término, sobre las áreas motoras de la corteza a través de las proyecciones talámicas (v. apartado Subtálamo del cap. 3).

Principales vías descendentes

Como se ha mencionado, la contracción muscular se desencadena, en último lugar, debido a la descarga de una motoneurona α en la médula espinal. Sin embargo, dado que la mayoría de las acciones humanas implican la activación de núcleos tanto de la corteza como subcorticales, son necesarias vías rápidas de conexión entre todos los niveles del sistema nervioso. Al igual que ocurre respecto a las vías aferentes (v. cap. 12), la médula espinal está compuesta también por varias vías descendentes que transmiten la información de tipo eferente desde la corteza y las áreas subcorticales hasta las motoneuronas α de la médula. De este modo, es posible tanto el control cortical de los movimientos más complejos como la modulación de la actividad refleja desencadenada a nivel medular.

En la médula espinal es posible distinguir varias vías claramente diferenciadas, dado que los axones provenientes de las neuronas de la corteza y el tronco cerebral transcurren por la médula por zonas anatómicamente diferentes en función tanto del núcleo en el que se originan las fibras como de la disposición en el cuerpo de los músculos inervados por éstas. En este sentido, es posible observar una organización somatotópica de las fibras que sigue una disposición distal-proximal: las vías ubicadas en las áreas laterales de la médula aca-

ban en motoneuronas que controlan los músculos distales de las extremidades (manos, pies, dedos), mientras que las vías ubicadas en las áreas mediales de la médula acaban en motoneuronas que controlan los músculos axiales y los músculos proximales de las extremidades (hombros, muslos, antebrazos). Esta diferenciación lleva a que las vías mediales estén implicadas principalmente en el control de la postura, mientras que las vías laterales estén más relacionadas con el control preciso de los movimientos de los miembros (v. apartado Médula espinal del cap. 3).

Las vías descendentes se clasifican en función del área en la que se originan, aunque por lo común se hace una distinción más general entre las vías piramidales (o tracto corticoespinal), que tienen su origen en las áreas de la corteza, y las vías extrapiramidales, que tienen su origen en otros núcleos, son filogenéticamente más antiguas y muestran patrones más complejos de conexión. La vía corticoespinal, o vía piramidal, está formada principalmente por axones que parten de la corteza motora primaria (alrededor del 60%) y de las áreas motoras adyacentes (Fig. 14-30). También hay axones en esta vía que provienen de los lóbulos parietal y temporal. Estos axones hacen sinapsis en su mayor parte en interneuronas de la sustancia gris de la médula espinal y, en algunos casos, directamente en motoneuronas α. En esta vía es posible encontrar axones mielinizados de gran grosor que se originan en las células de Betz de M1, aunque estas fibras representan solo una pequeña fracción del total (un 3%). Los axones de la vía corticoespinal dejan la corteza y viajan por la sustancia blanca subcortical (cápsula interna) hacia la parte ventral del mesencéfalo (pedúnculos cerebrales) (Fig. 14-31). En el bulbo raquídeo la mayoría de estos axones (el 80%) se decusan al lado contrario, dividiéndose en dos ramas que forman las pirámides del bulbo: una ipsilateral, más pequeña, denominada tracto corticoespinal ventral (los axones de esta vía se decusan en niveles inferiores, enviando axones a ambos lados de la médula espinal), y otra contralateral, denominada tracto corticoespinal lateral (Figs. 14-30, 14-31 y 7-19). Cada uno de estos dos fascículos se dirige a efectores diferentes. Los axones del tracto corticoespinal ventral están relacionados con el control de las motoneuronas α que mueven los músculos del cuello, el tronco y los músculos proximales de las extremidades. Por lo tanto, esta vía está implicada en el control de la postura y la locomoción. Los axones del tracto corticoespinal lateral, sin embargo, controlan las motoneuronas α que estimulan los músculos de la musculatura distal. Esta vía está, por lo tanto, implicada en el control de los movimientos precisos de las manos y los dedos.

La vía corticobulbar (Fig. 14-30) también está formada por axones que parten de la corteza motora primaria. Sin embargo, esta vía no se extiende por toda la médula espinal, sino que termina en el bulbo raquídeo, en los núcleos motores de los nervios craneales quinto (trigémino), séptimo (facial), décimo (vago) y duodécimo (hipogloso). Sus axones están implicados, por lo tanto, en el control de los movimientos de los músculos de la cara y la lengua.

El tracto rubroespinal tiene su origen en el núcleo rojo del mesencéfalo que, como se mencionó, es un núcleo relevante en el control del movimiento. Este tracto transcurre por la parte lateral de la sustancia blanca medular (Fig. 14-31 y 7-19). Los axones que lo forman hacen sinapsis en motoneuronas de la parte lateral de la sustancia gris medular que controlan los movimientos de los músculos distales de las extremidades anteriores y posteriores. Como también se mencionó, este fascículo está implicado en el control de los movimientos coordinados de los brazos, las piernas y las manos (pero no de los dedos). El tracto vestibuloespinal (Fig. 14-31) recoge las proyecciones que parten de los núcleos vestibulares. Estos núcleos reciben información de los canales semicirculares del oído, por lo que esta vía está involucrada en el control de la postura y el equilibrio. El tracto tectoespinal (Fig. 14-31) tiene

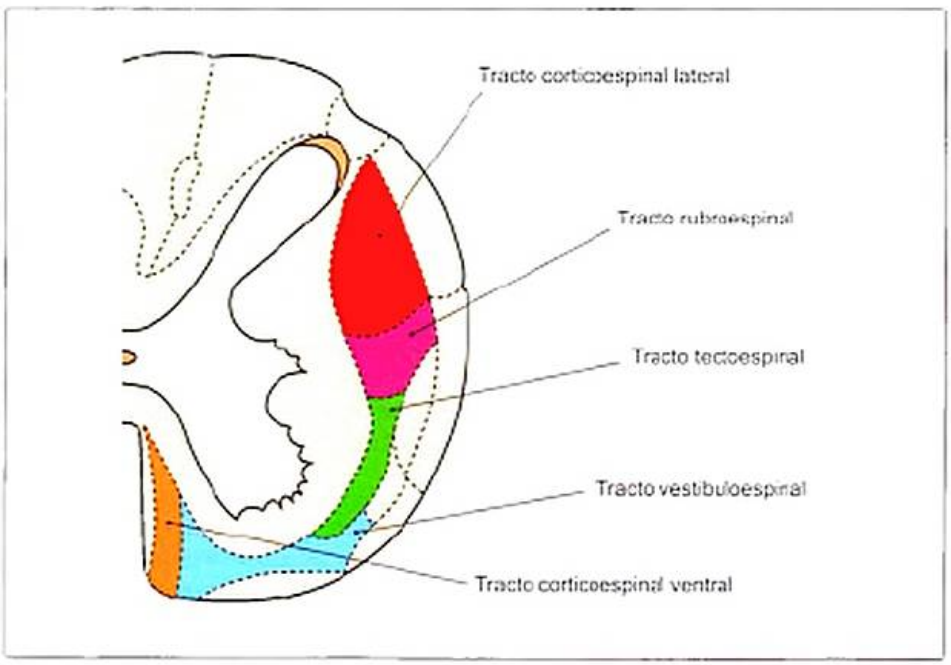


Figura 14-31. Principales tractos descendentes. Sección de la médula con las distintas vías descendentes. En la sección medular se aprecian las posiciones relativas de los diferentes tractos: corticoespinal ventral (naranja) y lateral (rojo), rubroespinal (violeta), tectoespinal (verde) y vestibuloespinal (azul).

su origen en el colículo superior y está implicado en la coordinación de los movimientos oculares y los movimientos del tronco y la cabeza. El tracto reticuloespinal recoge proyecciones de diferentes núcleos del tronco cerebral y la formación reticular. Está implicado en el control de múltiples funciones, como el tono muscular, la respiración, la tos, o la realización de movimientos coordinados, como la locomoción. En conjunto, estas vías extrapiramidales están involucradas en el control de los movimientos coordinados de la cabeza, el tronco y la musculatura proximal de las extremidades que son necesarios para mantener el equilibrio y la postura durante la realización de acciones más precisas.

Con respecto a los sistemas descendentes de control motor, en general puede decirse que las vías laterales (tracto corticoespinal lateral, fibras corticorrubrales y tracto rubroespinal) se encargan de los movimientos independientes de las extremidades para la ejecución de movimientos voluntarios, mientras que las vías mediales (tracto corticoespinal ventral, fibras corticorreticulares, tracto reticuloespinal medial, tractos vestibuloespinales y tracto tectoespinal) se encargan de controlar la locomoción y la postura –para mantener una posición erguida– y la estabilidad del cuerpo ante cualquier movimiento. El tracto reticuloespinal lateral comparte función con las vías laterales y se encarga de preparar a los músculos para el movimiento y de los ajustes posturales anticipatorios.

Ejemplos de integración sensoriomotora

Como se ha ido mostrando a lo largo de todo este capítulo, la información perceptiva y los componentes motores se mantienen en estrecha interconexión durante la ejecución de cualquier acción. Esta estrecha relación lleva a reflexionar sobre un par de preguntas relacionadas: ¿afecta la percepción al movimiento?, ¿afecta el movimiento a la percepción?

Que la percepción tiene un gran efecto sobre el movimiento debería parecer, a estas alturas, evidente. Para que una acción sea exitosa el sistema motor ha de tener información constante acerca del ambiente y también acerca del propio estado del cuerpo. Esta información permite adecuar el proceso de planificación motora al estado presente del organismo, anticipar las consecuencias de una acción o corregirla en caso de necesidad. Por lo tanto, puede decirse que determinar dónde finaliza la percepción en el cerebro y dónde empieza la acción es imposible. Como ejemplos ilustrativos pueden mencionarse dos: la estrecha relación entre propiocepción y movimiento, y el uso de la información visual para determinar la posición del objeto meta para un movimiento.

La propiocepción es relevante para el movimiento porque aporta información acerca de la posición de los distintos miembros respecto al cuerpo y también respecto al ambiente. Esta información es fundamental para determinar adecuadamente el movimiento que se ha de realizar y aporta un claro soporte funcional a la estrecha conexión entre la corteza somatosensorial primaria y la corteza motora primaria, que están alineadas una junto a la otra. De hecho, las conexiones entre ambas cortezas también están organizadas somatotópicamente, de modo que las áreas somatosensoriales que responden a la estimulación de la mano proyectan sobre las áreas motoras responsables del control de su movimiento. Esta estrecha conexión permite un sistema de retroalimentación sensorial continuo durante la ejecución de cualquier movimiento y es la razón de que sea posible realizar tareas como alinear los dedos índice de las dos manos situando uno por encima y el otro por debajo de la mesa (es decir, sin información visual). Al respecto, múltiples estudios han mostrado que la ausencia de información propioceptiva (lo que ocurre en algunas neuropatías o se puede inducir artificialmente con una vibración del brazo) produce graves efectos sobre la conducta motora, reduciendo el grado de precisión y coordinación del movimiento.

El papel de la información visual en la definición de los objetos meta del movimiento también es central. En esta dirección, y en línea con lo comentado previamente, múltiples estudios sugieren que las proyecciones que unen la corteza parietal posterior con las áreas motoras son especialmente importantes para transmitir la información acerca de las coordenadas espaciales de los objetos en función de la posición del propio cuerpo. La corteza parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann) es un área de asociación. A ella llegan proyecciones procedentes de las áreas sensoriales primarias (vestibular, auditiva y somatosensorial) y de la corteza visual, a la par que proyecciones tanto de la corteza motora como de la corteza límbica. Por lo tanto, esta área parece especialmente implicada en los procesos de integración de la información sensorial necesarios para la planificación motora, teniendo en cuenta a su vez el estado motivacional del organismo (v. Figs. 3.26 y 3.27). La evidencia experimental ha mostrado que esta área se activa en tareas atencionales y también durante el aprendizaje de contingencias sensoriomotoras (es decir, de relaciones entre estímulos y acciones). En estudios con primates se ha comprobado que esta actividad es de carácter sensoriomotor y no meramente perceptivo. En dichos estudios se han podido localizar neuronas de la corteza parietal posterior que responden cuando el animal atiende a un estímulo concreto, pero no cuando ese mismo estímulo es ignorado.

Respecto a la segunda pregunta, debe insistirse en que es necesario moverse para poder percibir. El movimiento permite, entre otras cosas, ubicar a los receptores sensoriales del cuerpo en las posiciones adecuadas para detectar los objetos relevantes y apreciar sus características. En este caso, también es posible presentar un par de ejemplos ilustrativos: la necesidad del movimiento ocular para la visión y la relevancia del movimiento de las manos en la extracción de las propiedades hápticas de los objetos.

La visión se caracteriza por una sensación de continuidad. Sin embargo, los registros oculográficos han mostrado que el ser humano realiza una media de tres movimientos oculares por segundo. Esto significa que, mientras la persona ve, se produce una alternancia entre momentos en los que el ojo está quieto (fijaciones oculares) y momentos en los que el ojo realiza un rápido movimiento balístico hacia una nueva posición en el campo visual. El mecanismo de supresión sacádica presentado anteriormente es una de las razones de que la per-

sona no sea consciente de esta alternancia entre períodos de estabilidad visual (de una duración de entre 100 y 500 ms) y movimientos sacádicos. Sin embargo, la capacidad de realizar rápidos movimientos de los ojos, a pesar de su efecto sobre la estimulación visual, es de gran utilidad considerando las características del sistema visual humano: un campo visual limitado y grandes diferencias de agudeza visual entre las diferentes partes de la retina. Por esta razón, los movimientos oculares son fundamentales para la visión: permiten situar los diferentes objetos de interés en la fóvea durante el tiempo necesario para obtener la información relevante acerca de ellos. De hecho, y como muy claramente mostraron los experimentos de estabilización retiniana realizados por Pritchard, la ausencia de movimiento ocular elimina la experiencia visual en sólo unos segundos. Por esta razón no es sorprendente que existan complejos circuitos cerebrales implicados en la planificación y control del movimiento ocular, como se ha mostrado.

En el caso del tacto, puede señalarse que las explicaciones centradas exclusivamente en la actividad de los receptores se han mostrado claramente insuficientes para afrontar la experiencia fenomenológica de los objetos hápticos. Numerosos estudios han revelado que durante la actividad exploratoria la percepción se corresponde con objetos completos, a los que se atribuyen características de externalidad y extensibilidad, a pesar de que el contacto nunca es con todo el objeto a la vez, sino sólo con algunas partes. La estimulación pasiva de los receptores, sin embargo, lleva a meras descripciones de las sensaciones cutáneas, sin realizar atribuciones de externalidad. Esta diferencia radical entre tacto pasivo y tacto activo muestra claramente que la actividad es una característica fundamental de este sistema perceptivo, lo que se ha plasmado en intentos como el de Kaltzky y Lederman por determinar los patrones de movimiento exploratorio más característicos de los procesos de exploración háptica (v. apartado Percepción háptica del cap. 12).

Aprendizaje de destrezas motoras

Uno de los ámbitos en los que se ve con mayor claridad la estrecha interconexión entre los procesos perceptivos y los motores es precisamente el aprendizaje motor. Cuando una persona aprende una nueva habilidad motora también aprende, de hecho, cuáles son los cambios perceptivos que acompañan a los movimientos que efectúa la persona, y la presencia continua de estos cambios (es decir, el *feedback* sensorial concurrente a la acción) es fundamental en el propio proceso de desarrollo de la habilidad motora. Un ejemplo muy interesante de la relevancia y la interconexión de ambos procesos en el aprendizaje se encuentra en los experimentos de Held y Hein. Estos autores analizaron el proceso de desarrollo de las habilidades perceptivas y motoras de gatitos que eran mantenidos en condiciones de privación sensorial durante los primeros meses de vida. Durante ciertos intervalos cada día los gatitos podían caminar en un ambiente especial que consistía en un espacio circular visualmente enriquecido en el que había una góndola que estaba enganchada a un arnés (fig. 14-32). Uno de los gatitos era enganchado al arnés y el otro era colocado en la góndola. Este sistema permitía garantizar que la estimulación visual que ambos gatitos recibían era idéntica:

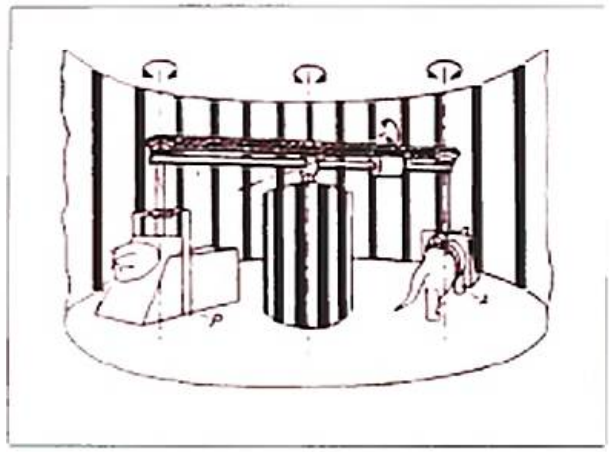


Figura 14-32. Situación experimental utilizada por Held y Hein. La imagen muestra esquemáticamente el aparato empleado por Held y Hein. El gatito enganchado al arnés (A) desplaza al gatito situado en la góndola (P). En ambos casos la estimulación visual que reciben los gatitos es idéntica. Sin embargo, sólo el primer gatito puede relacionar su acción con los cambios en la estimulación visual experimentados.

los movimientos del gatito en el arnés eran reproducidos en la góndola. Sin embargo, a nivel motor había una diferencia fundamental: el gatito en el arnés controlaba sus movimientos, de modo que la información visual que recibía estaba directamente relacionada con su acción. El gatito en la góndola, en cambio, recibía información visual que no estaba relacionada con su movimiento. En estas drásticas condiciones de privación sensorial se pudo observar que, de hecho, sólo el gatito que había recibido la experiencia en el arnés mostraba un patrón normal de movimiento. El otro gatito era funcionalmente ciego.

> Por lo tanto, el desarrollo normal de las complejas coordinaciones sensoriomotoras presentes en los movimientos depende de la oportunidad de relacionar la estimulación perceptiva con los procesos motores generados activamente por el propio organismo.

El estudio del aprendizaje motor de hecho también ha mostrado claramente el alto grado de plasticidad neural posible (v. también los apartados Reorganización cortical y Corteza y control motor del cap. 31). En la corteza motora primaria, por ejemplo, se ha visto que la cantidad de tejido cerebral dedicada a ciertas funciones está relacionada con el grado de experiencia que se tiene en la ejecución de esas acciones (lo que explicaría el homúnculo motor como un resultado del propio desarrollo perceptivomotor). Los pianistas, por ejemplo, tienen mayor facilidad para disociar el movimiento de los dedos de las manos. El desarrollo de sus habilidades musicales correlaciona, de hecho, con el tamaño del área de la corteza motora relacionada con el control de los movimientos de la mano. Se ha visto un incremento tanto en la mielinización de la sustancia blanca de estas áreas como en el tamaño y el número de cuerpos celulares presentes en la sustancia gris. A su vez, en los músicos profesionales también se ha encontrado

Recuadro 14-7. Trastornos que afectan a las conexiones entre áreas

Existen algunos trastornos, como las apraxias motoras, que son el resultado de daños que afectan a las complejas vías de interconexión entre las áreas de la corteza. Los pacientes que sufren apraxia se ven incapacitados para ejecutar acciones complejas o destrezas aprendidas de forma voluntaria, aunque los movimientos sencillos que componen estas acciones sí se pueden realizar adecuadamente de forma independiente. A menudo parece que existe una disociación entre la idea o el deseo de llevar a cabo un movimiento y el proceso de ejecución motora: el paciente puede llevar a cabo una acción diferente de la deseada, incluso siendo consciente del error. En el caso de la apraxia verbal, esto lleva a problemas en la producción de las palabras adecuadas o en su secuenciación en una frase con sentido. Cuando se realiza la evaluación neuropsicológica, generalmente se ve que los comportamientos más difíciles son los simulados, es decir, las pantomimas (p. ej., pretender que se bebe de un vaso invisible). La imitación de los movimientos del evaluador en ocasiones también plantea dificultades, mientras que la manipulación de objetos reales suele ser más fácil para el paciente. En función del patrón concreto de problemas que se planteen, se pueden identificar diferentes clases de apraxias: la apraxia ideacional se caracteriza por problemas en la ejecución de series complejas de acciones (problemas de secuenciación); la apraxia ideomotora se caracteriza por problemas en la ejecución de acciones familiares, en respuesta a instrucciones verbales o por imitación, y la apraxia construccional se caracteriza por problemas en la realización coordinada, o ensamblaje, de los diferentes componentes de una acción global (p. ej., la unión de las diferentes líneas que forman un dibujo). Dado que en la mayoría de los casos estas apraxias son el resultado de lesiones en el cuerpo calloso, el lóbulo frontal o el lóbulo parietal, una de las hipótesis explicativas que se baraja relaciona los diferentes patrones clínicos con interrupciones de las vías de conexión entre estas áreas a diferentes niveles. Por ejemplo, la apraxia construccional aparecería cuando la información visuoespacial que señala las posiciones relevantes de cara a la ejecución de una acción, dependiente de la actividad de lóbulo parietal, no llega a alcanzar a las áreas motoras debido a la lesión. En otros casos, la interrupción de las conexiones con el lóbulo frontal explicaría las dificultades relacionadas con los aspectos más globales del proceso de planificación motora.

que las diferencias entre la mano dominante y la mano no dominante son mucho menores, lo que va unido a un mayor tamaño del cuerpo calloso (es decir, un mayor número de fibras que unen los dos hemisferios cerebrales). Similares efectos se producen también en las áreas sensoriales de la corteza: por ejemplo, las áreas de la corteza somatosensorial que reciben la información táctil proveniente de la mano izquierda ocupan una mayor superficie en los violinistas, debido a las necesidades impuestas por la práctica de su instrumento.

La interconexión entre procesos perceptivos y motores en estos casos llega a ser tan grande que, de hecho, se ha visto que en los músicos la mera audición de pasajes musicales produce la activación de las áreas de la corteza motora primaria implicadas en el control de los movimientos de la mano. Este efecto sugiere también una estrecha interconexión entre las áreas temporales, ligadas a la audición, y las áreas motoras de la corteza, en concordancia con lo que se ha ido planteando desde el inicio del capítulo (v. Material web. Animaciones y vídeos. Activación cerebral durante una audición musical). Viendo estos ejemplos es posible entender por qué los trastornos que afectan a las conexiones entre las diferentes áreas corticales tienen efectos tan devastadores sobre el control de la acción (Recuadro 14-7).

> Un ejemplo de un fenómeno similar sería lo que ocurre en el caso de un miembro fantasma: la amputación de un miembro es seguida de una reorganización de las diferentes proyecciones corticales que lleva a la reocupación de las áreas anteriormente relacionadas con las funciones del miembro amputado. Esta reorganización produce efectos muy peculiares (y a veces muy incómodos) en los pacientes, que pueden sentir cosquilleos e incluso dolor en el miembro que ya no poseen.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Clamann P. H. Motor unit recruitment and the gradation of muscle force. Phys Ther 1993;73:830-43.

Eisenberg M, Shmuelof L, Vaadia E, Zohary E. The representation of visual and motor aspects of reaching movements in the human motor cortex. J Neurosci 2011;31:12377-84.

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 1995; 270:305-7.

Georgopoulos AP. Cognitive motor control: spatial and temporal aspects. Curr Opin Neurobiol 2002;12:678-83.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. J Neurosci 2:1527-37.

Gigandet X, Hagmann P, Kurant et al. Estimating the confidence level of white matter connections obtained with MRI tractography. PLoS ONE 2008;3:e4006.

Granziera C, Schmahmann JD, Hadjikhani N et al. Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo. PLoS ONE 2009;4:e5101.

Graziano MSA, Taylor CSR, Moore T. Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex. Neuron 2002;34:841-51.

Graziano MSA, Yap CS, Gross CG. Coding of visual space by premotor neurons. Science 1994;266:1054-7.

Haueisen J, Knosche TR. Involuntary motor activity in pianists evoked by music perception. J Cogn Neurosci 2001;13:786-92.

Held R, Hein A. Movement-produced stimulation in the development of visually guided behavior. En: Haber RN, ed. Contemporary theory and research in visual perception. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1968: p. 607-13.

Klatzky RL, Lederman S J. Object recognition by touch. En: Rieser JJ, Ashmead DH, Ebner FF, Corn AL, eds. Blindness and brain plasticity in navigation and object perception. New York: Lawrence Erlbaum, 2008.

Peek CC, Streeter T, Kozloski J. An integrated cerebro-cerebellar model demonstrating associative learning and motor control. En: Proceedings of the 10th Tamagawa-Riken Dynamic Brain Forum. Hakuba (Japan), 2007.

Pritchard RM. Stabilized images on the retina. En: Held R, Richards W, eds. Perception: mechanisms and models. San Francisco: W. H. Freeman, 1972; p. 176-82.

Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci 2004;27:169-92.

Rosenbaum DA. The Cinderella of psychology: the neglect of motor control in the science of mental life and behavior. Am Psychol 2005;60:308-17.

Schwartz AB. Neuronal substrate for volitional movement. En: Bennett KMB, Castiello U, eds. Insights into the reach to grasp movement. North-Holland: Elsevier, 1994; p. 59-83.

Revisiones

Abernethy B, Sparrow WA. The rise and fall of dominant paradigms in motor behaviour research. En: Summers JJ, ed. Approaches to the study of motor control and learning. New York: Elsevier, 1992; p. 3-45.

Bernstein N. Some emergent problems of the regulation of motor acts. En: Whiting HTA, ed. Human motor actions: Bernstein reassessed. Amsterdam: Elsevier Science, 1984.

Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. Brain 2005;128:2224-39.

Feldman AG, Levin MF. The Equilibrium-Point Hypothesis - Past, Present and Future. In: Sternad D, Ed. Progress in Motor Control: Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Springer, 2009; vol. 629; p. 699-726.

Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci 2008;9:934-46.

Kawato M. Cerebellum: models. En: Squire LR, ed. Encyclopedia of Neuroscience, Vol. 2. Oxford: Academic Press, 2009; p. 737-67.

Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci 2003;4:469-80.

Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 2008;9:856-69.

Libros

Carlson NR. Fisiología de la Conducta. Madrid: Addison-Wesley; 2005.

Damion E. Latash M L. Motor control. Oxford: Oxford University Press; 2011.

Del Abril A, Ambrosio E, de Blas MR, Caminero AA, García C, de Pablo JM. Fundamentos de Psicobiología. Madrid: Sanz y Torres; 2009.

Jeannerod M. The cognitive neuroscience of action. Oxford: Blackwell; 1997.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, White LE. Neuroscience. Sunderland: Sinauer Associates; 2012.

Rosenbaum DA. Human motor control. Amsterdam: Elsevier; 2010.

Sternad D, ed. Progress in motor control. A multidisciplinary perspective. New York: Springer; 2009.

Whiting HTA, ed. Human motor actions. Bernstein reassessed. Amsterdam: Elsevier Science; 1984.

Atención, aprendizaje y memoria

SECCIÓN IV

15. Atención, procesamiento de la información sensorial y sistemas atencionales
16. Neurobiología de los sistemas de aprendizaje y memoria
17. Mecanismos sinápticos y moleculares del aprendizaje y la memoria

Atención, procesamiento de la información sensorial y sistemas atencionales

15

A. B. Chica Martínez y P. Checa Fernández

Resumen conceptual

- ✓ La atención es un mecanismo esencial para seleccionar la información relevante del entorno en función de las metas y expectativas del individuo, así como de la saliencia y del peligro potencial de los estímulos.
- ✓ Aunque no hay una definición consensuada del término atención, puede afirmarse que es un concepto amplio, que implica la participación de tres subsistemas: alerta, orientación atencional y control ejecutivo.
- ✓ A lo largo de este capítulo se definirán estos tres sistemas atencionales, se detallarán sus funciones y algunos de los paradigmas clásicos que los investigadores han desarrollado para medirlas.
- ✓ También se expondrán los mecanismos de selección atencional y se discutirá sobre qué tipo de información filtra el sistema atencional.
- ✓ Se estudiarán los efectos de la atención en fases tempranas (perceptivas) y tardías (posperceptivas) del procesamiento, así como las condiciones para que la información sea procesada en estas fases.
- ✓ Finalmente, se analizarán los mecanismos cerebrales que están a la base de los procesos atencionales, así como los trastornos que se producen en adultos y niños cuando estos sistemas se alteran por lesiones adquiridas o por disfunciones del desarrollo.

Objetivos de aprendizaje

- Definir los procesos atencionales y descubrir los distintos subsistemas asociados al mecanismo atencional.
- Familiarizarse con los paradigmas clásicos utilizados para medir las funciones atencionales.
- Comprender el papel de la atención en la selección de información.
- Entender los efectos de la atención en las diferentes fases de procesamiento.
- Describir los conocimientos actuales sobre los mecanismos cerebrales de los sistemas atencionales.
- Detallar algunos trastornos atencionales producidos tras lesiones cerebrales en adultos o disfunciones en las redes atencionales en el desarrollo.

DEFINICIÓN DE ATENCIÓN ¿ES LA ATENCIÓN UN SISTEMA UNITARIO O ESTÁ COMPUESTA POR MÚLTIPLES SUBSISTEMAS?

Una de las definiciones más clásicas y populares del término *atención* es la propuesta en 1890 por William James, quien la definió como «[...] tomar posesión por parte de la mente, de forma clara y vívida, de uno de varios posibles objetos del pensamiento que aparecen de forma simultánea. Su esencia está constituida por la focalización, la concentración y la conciencia. Atención significa dejar ciertas cosas para tratar de forma efectiva otras». Esta definición es subjetiva y un tanto incompleta, ya que no explica los procesos psicológicos a través de los cuales funciona la atención. Sin embargo, señala varios aspectos que los científicos interesados en su estudio han investigado con posterioridad. Por ejemplo, de esta definición se desprende que las personas parecen no ser capaces de procesar toda la información disponible en un momento dado, es decir, que tienen una capacidad limitada de procesamiento de la información. La atención parece cumplir con la función de seleccionar una parte de la información del total disponible. En la definición aparecen palabras como *focalización* o *concentración*. Esto lleva a pensar en el esfuerzo que se ha de realizar para supervisar el flujo de información que llega a la persona de forma constante. Dicha supervisión ayudará a conocer cuál es la información importante a la que se ha de atender en un momento dado, lo que en última instancia facilitará a que la persona alcance la meta deseada. Al analizar la definición de James, parece que la atención se puede descomponer en varios procesos encargados de la selección de la información y del control de ésta. Además, otra función que se ha atribuido a la atención es la de mantener un estado de alerta. Dicho estado ayuda a mantener un grado de activación en cada momento para procesar la información, explorar el entorno, adaptarse a él y, en última instancia, sobrevivir. La alerta no sólo ayuda a mantener un cierto grado de activación que permite al indivi-

duo responder a la estimulación interna, sino que también le permite prepararse para la acción cuando hay señales de aviso.

> En definitiva, más que un sistema único, la atención parece estar implicada en varios procesos, como el mantenimiento de estados de alerta, la selección de la información y el control de ésta. Tales procesos no siempre trabajan de manera aislada en todas las situaciones.

SISTEMAS ATENCIONALES: ALERTA, ORIENTACIÓN Y CONTROL

Alerta: el estado del organismo para procesar la información

En cada momento, el estado en el que se encuentre el organismo es importante para procesar la información. Es necesario estar vigilante para poder explorar el entorno, adaptarse y aprender de él. Ese sistema general de vigilancia es lo que se conoce como sistema de *alerta tónica*. Dicho sistema puede verse afectado por condiciones como el cansancio, el paso del tiempo a lo largo del día, las demandas propias de la tarea que se está llevando a cabo, etc. El estudio formal de la vigilancia en seres humanos se inició con el experimento del reloj llevado a cabo por Mackworth y Mackworth en 1956. Dicho experimento consistía en la realización de una tarea de discriminación de 2 horas de duración en la que los participantes tenían que distinguir entre eventos frecuentes, que correspondían a cuando la aguja del reloj daba un salto, e infrecuentes, que correspondían a cuando la aguja del reloj daba dos saltos. Aunque se instruía a los participantes para que respondieran a todas las señales infrecuentes, los resultados indicaron que, conforme pasaba el tiempo, los participantes detectaban menos señales infrecuentes. Este hecho parece indicar que la atención no puede mantenerse (sostenerse) durante un largo período de tiempo y que para hacerlo se requiere esfuerzo.

Hasta el momento se ha hecho referencia al sistema atencional de alerta como un sistema que ayuda a mantener un estado de vigilancia, lo que se conoce como *alerta tónica*. Pero la alerta también se define como el estado de preparación por señales de aviso, lo que se conoce como *alerta física*. En tareas de laboratorio, cuando la señal de aviso se presenta antes del estímulo relevante, se observa una reducción en el tiempo de reacción, lo que en general está acompañado de un aumento en el número de errores, así como de cambios en el estado fisiológico del organismo. Cuando se produce una señal de aviso, se interrumpe la actividad que se está realizando en ese momento, y el sistema se prepara para dar una respuesta rápida. Dicha rapidez actúa a veces en detrimento de la precisión en la ejecución. Este efecto que hace ganar en rapidez pero perder en precisión es en parte automático y puede ocurrir con una señal auditiva que no prediga la aparición de ningún estímulo. Usando registros electroencefalográficos se descubrió que en el cerebro se produce un cambio entre el momento de la señal y la aparición de un estímulo objetivo. Hans Berger demostró que se podía medir la actividad eléctrica del cerebro humano a través de un electrodo puesto en la superficie del cuero cabelludo, amplificando la señal y grabando los cambios en voltaje a lo largo del tiempo. Como se ha señalado en el capítulo 4, a esta actividad eléctrica se le denomina electroencefalograma (EEG). Además, es posible extraer del conjunto del EEG la respuesta eléctrica asociada con ciertos procesos neurales. Estas respuestas cerebrales específicas asociadas con un evento sensorial, cognitivo o motor se denominan potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos (v. cap. 4). En relación con la alerta, se ha observado que la señal eléctrica es más negativa para los estímulos precedidos de una señal de aviso. Esta diferencia es conocida como variación contingente negativa (*contingent negative variation*, CNV) (fig. 15-1) y se considera un índice cerebral de que la alerta está teniendo lugar. La CNV también se observa cuando los participantes se preparan temporalmente para percibir un estímulo en un momento temporal determinado, lo que se conoce como atención en el tiempo.

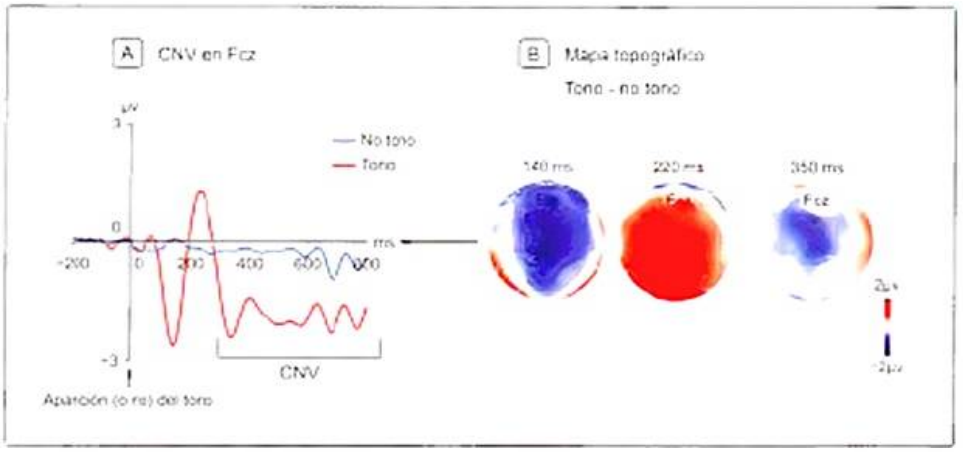


Figura 15-1. **A)** Representación del componente cerebral denominado variación contingente negativa (CNV) relacionado con el sistema atencional de alerta. La figura representa el voltaje que se registra en la superficie del cráneo durante un período de 800 ms en el canal Fcz. El eje de abscisas representa el tiempo en milisegundos, y el eje de ordenadas, el voltaje en microvoltios (μV). El momento 0 en el eje de abscisas representa el momento en el que puede o no aparecer el tono. La línea de color azul representa el voltaje registrado cuando no aparece el tono, mientras que la línea roja representa el voltaje cuando aparece el tono. **B)** Mapas topográficos de los potenciales evocados. Esta figura representa la distribución topográfica de la CNV, es decir, la diferencia entre los ensayos en los cuales se presentó el tono y los ensayos en los que no se presentó el tono, en tres momentos temporales: 140, 220 y 350 ms. En la escala de color, el azul simboliza un voltaje negativo y el rojo, un voltaje positivo.

Selección de la información: la orientación

La selección de la información es un proceso atencional importante que ayuda a escoger la información relevante para alcanzar las metas deseadas, comportarse de forma coherente con éstas y evitar posibles amenazas. El sistema atencional ayuda en este proceso de selección de la información, eligiendo aquellos estímulos relevantes para las metas, así como aquellos estímulos peligrosos o salientes. En dicho proceso de selección, la atención puede orientarse hacia la estimulación de dos formas diferentes: *a)* de manera voluntaria (endógena), de acuerdo con las metas y objetivos de las personas, o *b)* de manera involuntaria (exógena), guiada por la estimulación externa. Por ejemplo, supóngase que una persona espera a un amigo en un restaurante; en ese caso, es posible que preste atención voluntariamente a la puerta. Pero si el comensal que hay en la mesa de al lado de pronto rie estrepitosamente, la atención de la persona se dirigirá hacia él involuntariamente, a pesar de que en principio esto puede distraerla y provocar que no vea a su amigo entrar en el restaurante. Estas dos formas de orientar la atención (endógena y exógena) han sido ampliamente estudiadas en psicología, especialmente desde el desarrollo del paradigma de costes y beneficios en el grupo de Michael Posner (Recuadro 15-1).

> El estudio de orientación atencional ha demostrado que este sistema está compuesto de dos subsistemas que producen efectos diferentes en el comportamiento y parecen estar implementados en circuitos cerebrales parcialmente distintos.

La atención exógena produce efectos que la atención endógena no produce, por ejemplo, la percepción de algunas ilusiones (como la ilusión de la línea en movimiento) o la inhibición de retorno. La inhibición de retorno es un efecto característico de la atención exógena, que se ha propuesto como un mecanismo adaptativo que permite orientar la atención a localizaciones no exploradas, mejorando la ejecución, por ejemplo, en tareas de búsqueda visual (Recuadro 15-2).

Aunque la atención endógena y la atención exógena han sido denominadas también atención voluntaria e involuntaria, respectivamente, estudios recientes han mostrado que los efectos de la atención endógena se producen aunque no se den instrucciones a los participantes sobre el valor informativo de la señal, y aunque los participantes no se percaten de que las señales son informativas. Por ejemplo, en algunos estudios se ha manipulado el valor informativo de la señal, creando dos grupos de participantes. A uno de ellos se le dieron instrucciones precisas sobre el valor informativo de la señal, mientras que a otro grupo no se le dieron tales instrucciones, informándole sólo del comienzo de cada bloque. Se preguntó a continuación a los participantes de ambos grupos sobre la cantidad de ensayos en los que creían que la señal indicaba correctamente dónde se presentaría el estímulo. Sorprendentemente, tanto los participantes que recibieron instrucciones como los que no las recibieron mostraron los mismos efectos atencionales en el tiempo de reacción. Los efectos fueron también idénticos para aquellos participantes que fueron capaces de estimar correctamente el valor informativo de la señal, y para los que no lo fueron. Esto indica que el sistema atencional es capaz de captar las contingencias atencionales y orientarse de acuerdo con ellas, sin que el participante sea consciente de estas contingencias.

Recuadro 15-1. Paradigma de costes y beneficios

A principios de la década de 1980, Michael Posner y sus colaboradores diseñaron el paradigma de costes y beneficios usando diferentes tipos de señales atencionales para estudiar dos formas de orientación atencional (endógena y exógena). En dicho paradigma se presenta un punto de fijación, en el cual el participante debe mantener su mirada cuando se estudia la atención encubierta. A ambos lados del punto de fijación (generalmente, a la izquierda y a la derecha) se presentan dos cajas. Posteriormente, aparece una señal que dirige la atención a una de estas dos posiciones antes de que se presente el estímulo al que los participantes deben responder. La señal puede ser periférica (p. ej., iluminación de una de las cajas) o central (p. ej., una flecha en posición central que apunta a una localización [caja]). Las señales periféricas suelen usarse para medir los efectos de orientación atencional exógena, lo que se observa cuando las señales no aportan información sobre la localización del estímulo (estas señales se denominan señales no informativas). Las señales centrales se usan para medir los efectos de orientación atencional endógena, lo que se observa cuando las señales indican con una alta probabilidad la posición en la que aparecerá el estímulo (estas señales se denominan señales informativas). También se han usado ampliamente señales periféricas informativas, en las que la atención se captura exógenamente al lugar de la señal, pudiendo mantenerse en esa localización o desengancharse de ella en función de su valor informativo. Los ensayos en los que la señal indica el lugar de aparición del estímulo se conocen como ensayos válidos, mientras que si la señal indica el lugar contrario al estímulo el ensayo sería inválido. A veces se usan también señales neutras, que indican bien las dos localizaciones, bien ninguna localización. Para que estas señales neutras sean efectivas, deben ser idénticas a las señales válidas e inválidas, a nivel perceptivo y en el nivel de alerta que producen.

Cuando medimos el tiempo de reacción y el porcentaje de errores de los participantes al realizar la tarea, se produce facilitación cuando los participantes pueden usar el valor informativo de la señal para generar una expectativa y predecir la localización del estímulo, por lo que serán más rápidos y precisos cuando el estímulo aparece en el lugar esperado que en el lugar no esperado. La facilitación también se observa cuando las señales no son informativas, considerándose en este caso que los efectos de la atención son exógenos o involuntarios, ya que el participante no tiene ningún incentivo para atender al lugar de la señal. Las señales atencionales pueden producir costes y beneficios. Los beneficios son las mejoras en el tiempo de reacción o el porcentaje de aciertos en los ensayos válidos en comparación con los ensayos neutros, mientras que los costes son

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 15-1. Paradigma de costes y beneficios *(cont.)*

detrimentos en el tiempo de reacción o el porcentaje de aciertos en los ensayos inválidos en comparación con los ensayos neutros. Como se verá más adelante, los beneficios causados por las señales periféricas no informativas no se mantienen durante largos periodos de tiempo, invirtiéndose alrededor de 300-700 ms, lo que se conoce como inhibición de retorno.

El paradigma de costes y beneficios se ha utilizado ampliamente en las últimas décadas, existiendo múltiples versiones de esta tarea. Se ha usado, por ejemplo, para medir la atención abierta, en pruebas en las que se realizan movimientos oculares a la señal, al estímulo, o a los dos. También se ha usado para medir los efectos de la atención a determinados rasgos de los estímulos, por ejemplo, la atención al color, a una categoría semántica o la atención al momento temporal en el que un estímulo se presentará (Fig. 15-2).

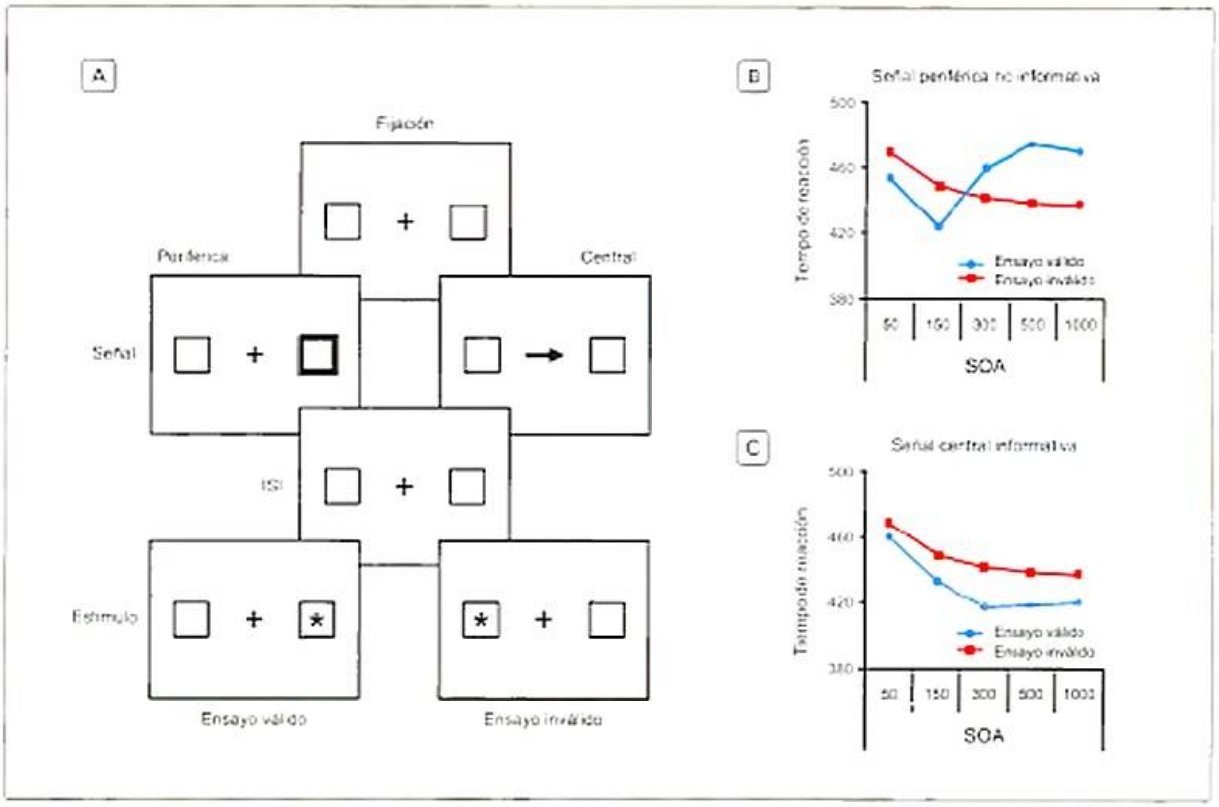


Figura 15-2. **A)** Paradigma de costes y beneficios en el que se muestra un ejemplo de señal periférica y de señal central. **B)** Datos modelo de una tarea de detección con señal periférica no informativa. Puede observarse un efecto de facilitación –tiempo de reacción más rápido para los ensayos válidos que para los inválidos en los SOA cortos (50 y 100 ms)– y un efecto de inhibición de retorno –tiempo de reacción más lento para los ensayos válidos que para los inválidos en los SOA largos (500 y 1.000 ms). **C)** Datos modelo de una tarea de detección con señal central informativa. Puede observarse un efecto de facilitación, tiempo de reacción más rápido para los ensayos válidos que inválidos, que aumenta a medida que incrementa el SOA (tiempo transcurrido desde que aparece la señal hasta que aparece el objetivo *[stimulus onset asynchrony]*). ISI: intervalo entre estímulos *(interstimulus interval)*.

Recuadro 15-2. Inhibición de retorno

Usando señales periféricas también se produce una facilitación en el tiempo de reacción o la precisión de las respuestas en los ensayos con señal válida, aunque dichas señales no sean informativas. Sin embargo, este efecto es transitorio, ya que si el tiempo transcurrido entre la aparición de la señal y el estímulo es mayor de 300-700 ms, el efecto se invierte, es decir, se observa que los participantes son más rápidos en detectar el estímulo si éste aparece en el lugar contrario al lugar indicado por la señal (Fig. 15-2 B). Este fenómeno fue descubierto por Posner y Cohen en 1984. Se propuso que este efecto se debía a la inhibición del retorno de la atención a un lugar previamente atendido, y se le denominó *inhibición de retorno*. Se cree que cuando se presenta la señal, la atención es capturada exógenamente hacia esa localización, pero ya que la señal no es informativa del lugar donde aparecerá el estímulo, la atención será desenganchada de esa localización trascurrido un tiempo, y se producirá una inhibición para orientarse hacia una localización ya atendida. Puede observarse, por lo tanto, que el nombre

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 15-2. Inhibición de retorno *(cont.)*

del efecto se debe a la teoría que se propuso para explicarlo. Esto ha llevado a muchos autores a presuponer esta teoría sin haberla probado empíricamente. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la inhibición de retorno se produce en localizaciones de las que la atención no se ha desenganchado, e incluso en lugares donde se está manteniendo la mirada, lo que refuta la teoría inicial propuesta por Posner y sus colaboradores.

El mecanismo de inhibición de retorno es altamente adaptativo, ya que parece maximizar la eficacia de la búsqueda visual, previniendo que la atención retorne a lugares que han sido atendidos previamente. Sin un mecanismo de este tipo sería difícil explorar efectivamente el ambiente, ya que habría la misma probabilidad de atender a posiciones nuevas que a posiciones ya atendidas. Para probar la función de la inhibición de retorno en la búsqueda visual, Raymond Klein usó la conocida tarea de búsqueda visual «¿Dónde está Wally?», junto con una tarea de detección de estímulos. Usando un aparato para medir los movimientos oculares *(eye-tracker)*, presentaron a los participantes la tarea de búsqueda visual mientras registraban sus movimientos oculares. Cuando desaparecía la pantalla de búsqueda, aparecía un estímulo que los participantes tenían que detectar pulsando una tecla. Este estímulo podía aparecer en una localización explorada previamente (es decir, atendida) o no explorada. Los resultados mostraron que los tiempos de reacción para detectar el estímulo eran más lentos para las localizaciones previamente exploradas, lo que llevó a Klein a proponer que la inhibición de retorno es un mecanismo mediante el cual se etiquetan las posiciones ya atendidas, lo que permite la exploración del entorno de manera eficaz.

Control ejecutivo: la atención ejecutiva

Muchas personas piensan que controlan intencional y voluntariamente la mayoría de sus acciones. Esto es considerado una ilusión de control. A través del control atencional las personas pueden dirigir su comportamiento para conseguir las metas que se proponen, a pesar de los eventos que puedan distraerlas del objetivo. Además, la atención ejecutiva permite procesar información novedosa o acontecimientos inesperados para poder dar una respuesta apropiada a cada situación.

Uno de los modelos teóricos que explican la atención ejecutiva fue el propuesto por Norman y Shallice en 1980. Estos autores supusieron que múltiples subsistemas interactúan para coordinar acciones y pensamientos, y que estos subsistemas se controlan a través de dos mecanismos diferentes. Por una parte, los esquemas se definen como programas que coordinan los procesos llevados a cabo por subsistemas cognitivos con un propósito concreto, y que compiten para controlar las acciones en situaciones bien aprendidas o establecidas. Sólo el esquema que se active más fuertemente actuará y permanecerá activo hasta que alcance su meta u otro esquema exceda la activación del esquema actual. Este mecanismo es perfecto para explicar acciones rutinarias, es decir bien establecidas, pero, ¿qué ocurre cuando la situación es novedosa o altamente competitiva? Los autores proponen un sistema atencional supervisor encargado de controlar acciones dirigidas por los objetivos de la persona. Este sistema proporciona la inhibición necesaria en cada momento para impedir que la información irrelevante se active y a su vez poder activar un esquema apropiado a la situación.

> El sistema atencional supervisor es necesario para *a)* planificar o tomar decisiones, *b)* corregir errores, *c)* enfrentarse con respuestas novedosas o que no están muy bien aprendidas, *d)* afrontar condiciones juzgadas como difíciles o peligrosas y *e)* superar respuestas habituales para dar una respuesta alternativa.

La idea de control ejecutivo se concretó en estudios cognitivos de los años 1970 y 1980 (v. cap. 27). El control ejecutivo es necesario cuando las rutinas establecidas son insuficientes para resolver la tarea que se está realizando o cuando los subsistemas tienen que ser ignorados debido a cambios en el

Recuadro 15-3. Tareas ejecutivas: tarea de Stroop y tarea de flancos

La atención ejecutiva ha sido estudiada mediante diferentes tareas experimentales cuyas características comunes son que inducen conflicto entre tendencias de respuestas, teniendo los participantes que inhibir una respuesta dominante y emitir una respuesta no dominante. Algunas de las tareas más utilizadas son la tarea de flancos y la tarea de Stroop, conocidas también como tareas de conflicto. En la tarea de flancos aparece un estímulo en una posición central. La tarea del participante consiste en responder al estímulo tratando de ignorar los flancos que se presentan de forma simultánea a ambos lados y que pueden contener información congruente o incongruente con el estímulo. Los participantes son más rápidos y precisos cuando los flancos son idénticos al estímulo (situación congruente). Sin embargo, cuando el estímulo y los flancos llevan asociados respuestas incompatibles (situación incongruente), se produce conflicto, lo que se refleja en un mayor número de errores y un tiempo de reacción más lento para los ensayos incongruentes, en comparación con los congruentes.

En la tarea de Stroop clásica se presenta una palabra que designa un color escrita con tinta de otro color. El participante debe indicar el color de la tinta en la que está escrita dicha palabra, mientras que debe ignorar el significado de la palabra, es decir, el color que designa la palabra. En la condición congruente la palabra designa un color que coincide con el color de la tinta con la que se ha escrito, por ejemplo, la palabra «azul» escrita con tinta azul. En la condición incongruente, el color de la tinta con el que está escrita la palabra es diferente al que indica la propia palabra, por ejemplo, la palabra «rojo» escrita con tinta verde. En esta última situación se produce el conflicto entre las dos respuestas competitivas, leer frente a nombrar el color de la tinta. Cuando la persona se enfrenta a una condición incongruente, debe inhibir la respuesta dominante (leer el color que designa la palabra) para emitir la respuesta correcta (nombrar el color de la tinta).

Recuadro 15-3. Tareas ejecutivas: tarea de Stroop y tarea de flancos *(cont.)*

Una variante de la tarea de Stroop es la tarea de Stroop emocional, en la que se presenta una palabra que induce una emoción positiva, negativa o neutra, escrita con tinta de color. Al igual que en la tarea de Stroop clásica, el participante ha de indicar el color de la tinta. En la condición emocional negativa, la palabra produce un estado emocional negativo, por ejemplo, en personas con aracnofobia, la palabra «araña». En la condición emocional positiva, la palabra produce un estado emocional positivo, por ejemplo, la palabra «relax». En la condición emocional neutra se supone que la palabra no produce ningún estado emocional, por ejemplo, la palabra «mesa». Cuando la persona se enfrenta a una condición emocional negativa, debe inhibir la reacción emocional para emitir la respuesta correcta (nombrar el color de la tinta). Esto enlentece los tiempos de reacción para responder a las palabras emocionales negativas, en comparación con las palabras neutras o emocionalmente positivas (Fig. 15-3).

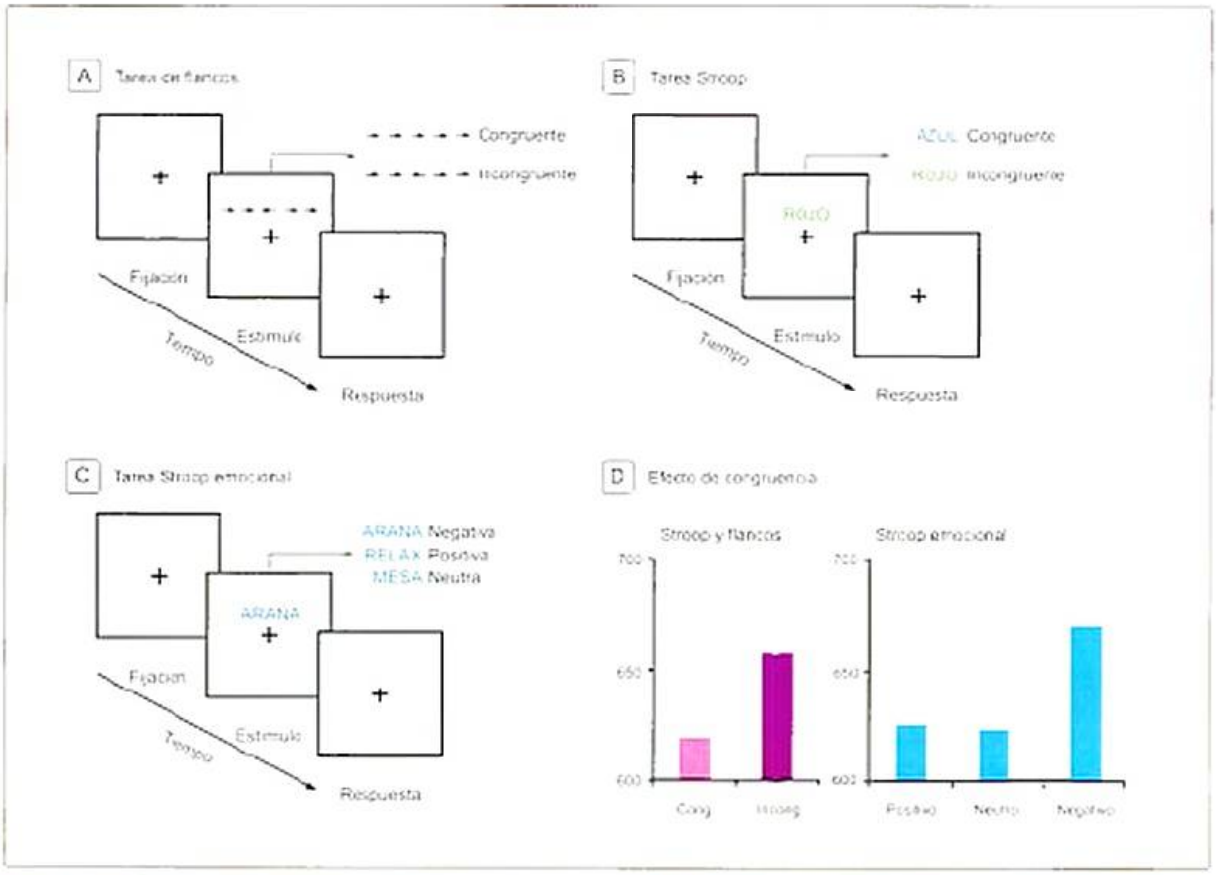


Figura 15-3. **A)** Representación esquemática de una tarea de flancos. **B)** Representación esquemática de una tarea de Stroop. **C)** Representación esquemática de una tarea de Stroop emocional. **D)** Efecto de congruencia observado en tareas de flancos o de Stroop (tiempo de reacción medio en ensayos congruentes y ensayos incongruentes) y en tareas de Stroop emocional (tiempo de reacción medio en ensayos con palabras emocionales positivas, negativas y neutras).

ambiente o en las metas. El proceso de inhibición se produce cuando se ignora información irrelevante, permitiendo al sistema atender a la información relevante para resolver la tarea adecuadamente. En el laboratorio, la atención ejecutiva se estudia utilizando tareas de conflicto. Dichas tareas tienen como objetivo inducir conflicto a través de información incongruente: en esa situación, la respuesta preponderante se tiene que inhibir para dar una respuesta no dominante pero adecuada a las metas de la tarea. Como ejemplos de este tipo de tareas están las clásicas tareas de Stroop y de *flancos* (Recuadro 15-3).

Un amplio número de estudios de neuroimagen ha utilizado tareas como las anteriormente mencionadas con el objetivo de analizar diversos mecanismos implicados en la atención ejecutiva, como el proceso de inhibición y la monitorización de los errores. Un índice de interferencia o conflicto conductual, tanto en la tarea de Stroop como en la tarea de flancos, es la diferencia del tiempo de reacción o porcentaje de errores entre la situación conflictiva y la no conflictiva. Se considera que una diferencia mayor entre las puntuaciones indica una atención ejecutiva pobre. El curso temporal de los procesos de inhibición también ha sido evaluado en diversos estudios electrofisiológicos. Uno de los componentes cerebrales que mayor atención ha recibido por parte de los investigadores interesados en la inhibición de la respuesta

Recuadro 15-4. Componentes cerebrales relacionados con la red de control ejecutivo

El N200 se caracteriza por una deflexión negativa en el EEG que se produce entre 200 y 400 ms después de la presentación del estímulo y que es mayor para ensayos que implican conflicto que para ensayos que no lo implican. Este componente se relaciona generalmente con el hecho de retener o inhibir una respuesta preponderante pero inadecuada a la tarea. Algunos estudios señalan que la reducción en la amplitud del N200 para ensayos que implican conflicto, comparados con ensayos que no lo implican, es un índice de una mayor eficacia de la atención ejecutiva. El N200 se ha asociado con activaciones en la corteza cingulada anterior. Por su parte, la negatividad asociada al error se caracteriza por una deflexión negativa del EEG que se produce 80 ms después de producir una respuesta errónea. La negatividad asociada a la respuesta errónea se observa en canales frontomediales y se ha asociado un incremento en su amplitud con una mejor eficacia de la atención ejecutiva. Por lo general, pero no necesariamente, después de la aparición de la negatividad asociada a la respuesta errónea se observa la positividad asociada al error, entre 200-500 ms después de la respuesta. La positividad asociada al error se caracteriza por ser mayor para respuestas erróneas que para respuestas correctas. Este componente parece generarse también en la parte rostral de la corteza cingulada anterior (fig. 15-4).

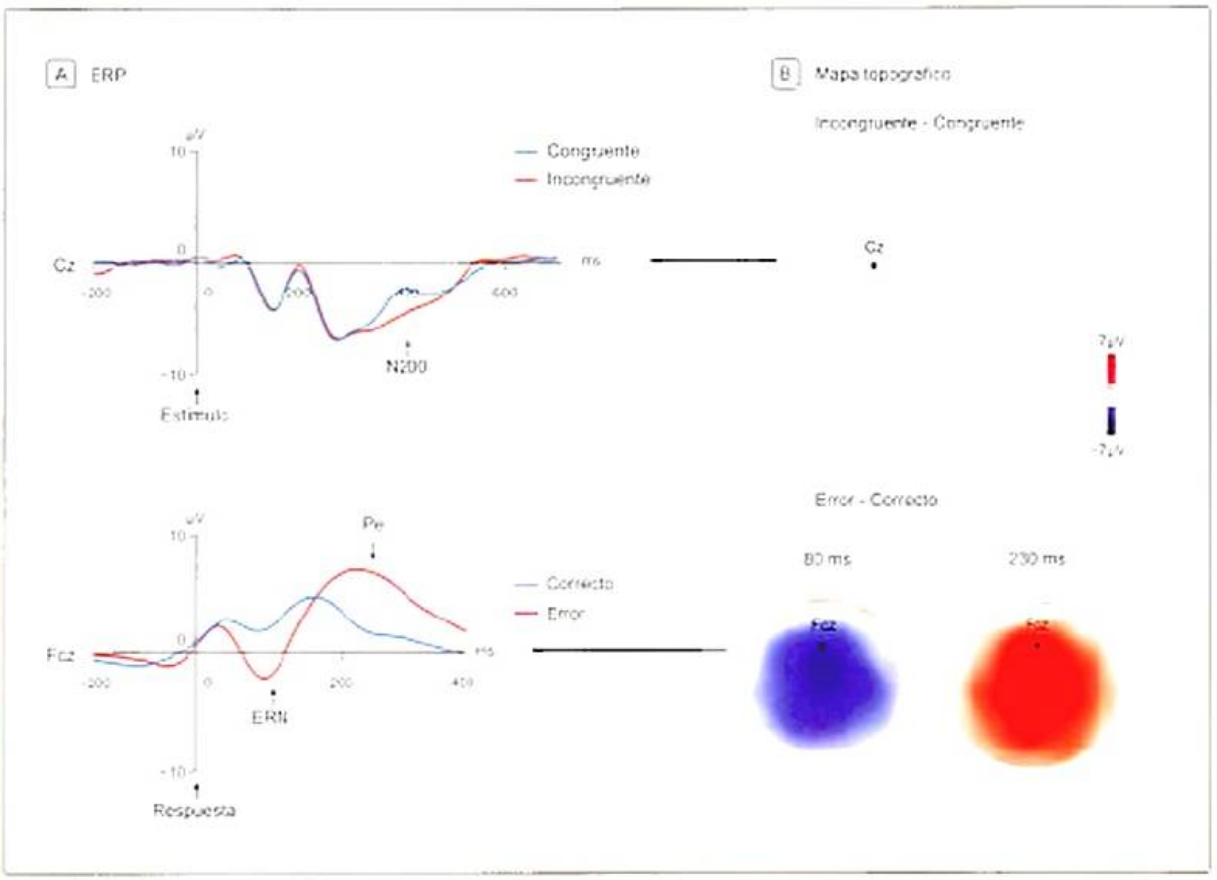


Figura 15-4. **A)** Representación de los componentes cerebrales denominados potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos (ERP), en relación con la atención ejecutiva. En la parte superior izquierda se representa el voltaje que se registra en la superficie del cráneo durante un período de 700 ms en el canal Cz. La línea de color azul indica el voltaje registrado cuando se presenta un estímulo congruente, y la línea roja, el voltaje cuando aparece un estímulo incongruente. En la parte inferior izquierda se representa la negatividad asociada a la respuesta errónea (*error-related negativity*, ERN) y la positividad asociada al error (Pe). La figura representa el voltaje que se registra en la superficie del cráneo durante un período de 400 ms en el canal Fcz. La línea azul indica el voltaje registrado cuando el participante emite una respuesta correcta, y la línea roja, el voltaje cuando el participante emite una respuesta errónea. **B)** Representación de la distribución topográfica de N200, ERN y Pe. En la parte superior derecha se representa la diferencia entre los ensayos incongruentes y congruentes (N200) a los 350 ms. En la parte inferior derecha se representa la distribución topográfica de la diferencia entre respuestas erróneas y correctas a los 80 ms (para el ERN) y a los 230 ms (para el Pe). En la escala de color, el azul simboliza un voltaje negativo y el rojo un voltaje positivo.

ha sido el componente cerebral N200. Dicho componente es de mayor amplitud para situaciones conflictivas que para situaciones no conflictivas, lo que se ha interpretado como indice cerebral de que la atención ejecutiva está teniendo lugar. Además, la atención ejecutiva está implicada en la detección y monitorización de los errores. Se ha visto que la respuesta

se enlentece después de cometer un error y dicho enlentecimiento se toma como un índice de la capacidad que el sistema atencional tiene para regular la conducta. A nivel cerebral se han datado una serie de componentes electrofisiológicos que generalmente se observan después de la comisión del error: la negatividad asociada a la respuesta errónea y la positividad asociada al error (Recuadro 15.1). Tanto la negatividad asociada a la respuesta errónea como la positividad asociada al error son de mayor amplitud para respuestas erróneas que para respuestas correctas, lo que puede estar reflejando la acción de la atención ejecutiva en el proceso de monitorización del error. Aunque ambos componentes se han relacionado con la atención ejecutiva, parecen tener funciones diferentes. Mientras que la negatividad asociada a la respuesta errónea parece reflejar el proceso de monitorización del conflicto, la positividad asociada al error parece estar relacionada con la detección consciente del error.

> ¡ Tanto el N200, como la negatividad asociada a la respuesta errónea y la positividad asociada al error han sido asociados con activaciones en la red de atención ejecutiva, en concreto, con la actividad en la corteza cingulada anterior.

ATENCIÓN COMO SISTEMA DE SELECCIÓN

Como se ha indicado antes, una de las funciones atribuidas a la atención es la función de selección. Esta función es muy importante para coordinar el comportamiento en un mundo lleno de información. El sistema sensorial recibe una gran cantidad de información que en su mayoría no se procesa a nivel consciente. Este hecho indica que el sistema perceptivo tiene una capacidad limitada. Son muchos los objetos que aparecen al mismo tiempo en una escena visual, pero distribuidos en el espacio (v. cap. 10). El sistema atencional seleccionará la información, ayudando a la persona a elegir cuál es relevante para las metas u objetivos propuestos, así como también para seleccionar estímulos salientes o potencialmente peligrosos. Muchos investigadores han estudiado el proceso de selección de la información, tratando de determinar en qué momento del procesamiento de la información tiene lugar la selección. En los apartados siguientes se debatirá sobre esta cuestión.

La imposibilidad de realizar determinadas tareas de forma concurrente llevó a los estudiosos de la época a una concepción de la atención como filtro de selección de la información. Este filtro dejaría pasar la información relevante y dejaría fuera del procesamiento a la irrelevante. Surgieron, entonces, los *modelos estructurales* y la polémica sobre el lugar del filtro. Dentro de estos modelos pueden destacarse dos: los modelos de selección temprana y los modelos de selección tardía. Los primeros proponen que la atención es un mecanismo situado en las primeras etapas del procesamiento, en las que sólo los rasgos físicos más superficiales de los estímulos, como la localización o la intensidad, son analizados en paralelo. En estos modelos no se contemplaba la posibilidad de que la información ignorada (filtrada) alcanzara niveles de procesamiento superiores a las meras características físicas. Estos modelos, sin embargo, no pueden explicar cómo, en ocasiones, la información ignorada accedía a niveles semánticos usando tareas de escucha dicótica. En estas tareas se presentaba información por los dos canales auditivos y se tenía que atender sólo a uno de los canales. Las personas podían darse cuenta de que su nombre (pero no el de otras personas) se decía por el canal ignorado. Pero entonces, ¿se puede procesar una información que ha sido ignorada? Para dar respuesta a esta pregunta se plantearon modelos alternativos, de selección tardía, que proponían que el filtro atencional selectivo operaba sobre la base de los estímulos u objetos analizados en función de sus características semánticas. Estos modelos ubican el filtro en el acceso a la conciencia.

En 1969, Anne Treisman rompió con la concepción del filtro rígido de ubicación fija en la sucesión de estadios del procesamiento de la información, proponiendo un filtro selectivo que actuaría atenuando el procesamiento de la información ignorada. De acuerdo con esta concepción, el acceso de la información del canal ignorado a fases superiores de procesamiento estaría totalmente bloqueado; esta información podría alcanzar ciertos niveles de activación, aunque inferiores a los alcanzados por la información atendida. Treisman planteó la idea del filtro flexible, de modo que el filtro podría actuar en fases tempranas del procesamiento, limitando el número de estímulos de entrada analizados, o en fases más tardías del procesamiento, determinando el número de características relevantes y/o los resultados del análisis perceptivo que se tiene en cuenta para las respuestas.

Es en este contexto en el que surgen los modelos de recursos atencionales, entre los que se encuentra el modelo de Kahneman (1973). Según este modelo, las personas poseen una cantidad limitada de recursos atencionales que pueden distribuirse simultáneamente para realizar las tareas. Cuando el participante tiene que realizar dos o más tareas de forma simultánea, los recursos atencionales disponibles en un momento dado se asignan prioritariamente a la tarea principal, existiendo la posibilidad de que queden recursos atencionales libres, lo que hará posible la ejecución de varias tareas a la vez. Este modelo abre la puerta al estudio de la ejecución simultánea de más de una tarea, en función de su dificultad, de la interferencia específica entre ellas y de la prioridad asignada a cada una de las tareas. Norman y Bobrow (1975) elaboraron una teoría general de la administración de los recursos atencionales, a partir del análisis mediante curvas POC (*performance operating characteristic*), en el que se trazan los límites de ejecución de una tarea en función de la otra.

Sin embargo, determinados resultados experimentales comenzaron a poner de manifiesto que conceptualizar la atención como una fuente central de recursos común a todos los procesos era insuficiente. Por ejemplo, el grado de interferencia entre tareas concurrentes varía en función de variables como la práctica o la modalidad estimular o de respuesta. Además, si la capacidad (es decir, los recursos de la persona) es central, es decir, es la misma para todas las tareas, una tarea difícil debería interferir más sobre otra tarea que una tarea fácil. Sin embargo, se demostró que esto no siempre ocurría. Se propone entonces la idea de la existencia de recursos múltiples específicos para cada tarea, en lugar de un único recurso disponible en un procesador central de capacidad limitada.

EFECTOS DE LA ATENCIÓN EN LOS SISTEMAS SENSORIALES

Después de años de investigación, se llegó a la conclusión de que la atención podía operar tanto en fases tempranas como tardías del procesamiento. Entonces, la pregunta clave era, ¿en qué circunstancias producía la atención efectos tempranos o tardíos? Luck e Hillyard (2000) propusieron que esto dependía de la presencia o ausencia de interferencia en cada uno de los niveles, propuesta que es similar a la *teoría de carga perceptiva* planteada por Lavie (1995). En los siguientes apartados se expondrán las condiciones en las que la atención produce efectos en fases tempranas o tardías del procesamiento, y se describirán estos efectos de la atención en la percepción (efectos en fases tempranas) o en la selección de información en la memoria de trabajo o la selección de respuestas (efectos en fases tardías).

Efectos de la atención en fases tempranas

Se propuso que la atención produciría efectos en fases tempranas cuando la carga perceptiva fuera alta. En este caso, la información no pasaría a fases más tardías, dado que la alta carga perceptiva interferiría con el procesamiento de la información en estas fases superiores. La interferencia perceptiva puede crear *conjunciones ilusorias*, que consisten en la combinación de características de dos objetos distintos de manera no apropiada para la percepción. Por ejemplo, en condiciones de alta carga perceptiva, si se presenta al participante una X roja y una O azul, podría percibirse una X azul. Se propuso que la manera de resolver esta ambigüedad perceptiva sería procesar sólo un objeto a la vez. Sin embargo, los efectos de la atención no se producen sólo cuando existe competición estimular, también se han observado cuando se presenta únicamente un estímulo en el campo receptor de una neurona. En este caso se supone que la atención puede mejorar la proporción señal/ruido del disparo de la neurona, lo que puede ser beneficioso cuando las decisiones tienen que tomarse bajo presión temporal, o cuando la tasa de presentación es elevada.

> Las condiciones para la selección temprana serían aquellas de alto grado de competición perceptiva o cuando el incremento de la proporción señal/ruido pueda ser beneficioso.

Cuando la atención produce efectos en fases tempranas del procesamiento, éstos comienzan a los 70-90 ms, y se observan en potenciales evocados como el P100 o el N100 (ver cap. 5), que son de mayor amplitud para los lugares atendidos que para los no atendidos. Se cree que la modulación de estos potenciales se produce en la fase perceptiva por varias razones. Por una parte, estos potenciales se han localizado en las áreas extraestriadas de la corteza occipital y la circunvolución fusiforme. Además, son sensibles a factores como el contraste y la posición de los estímulos, y no se ven afectados por otros factores cognitivos aparte de la atención. Por otra parte, el hecho de que su modulación se produzca tan temprano en el procesamiento indica que la información se está comenzando a procesar en el sistema perceptivo, sin que haya dado tiempo a que se haya procesado en otros niveles más tardíos. La atención no modula el componente C1, que ocurre aproximadamente a los 50 ms y se genera en la corteza visual estriada o corteza visual primaria, también conocida como V1 (v. cap. 10). Este componente parece reflejar el procesamiento de la información en áreas perceptivas muy tempranas (áreas de Brodmann 17 o 18), que contienen un mapa retinotópico del espacio. La distribución espacial y la polaridad de este potencial cambian en función de la localización del estímulo, y se corresponden con las proyecciones retinotópicas de los campos visuales superiores e inferiores de la corteza estriada en la cisura calcarina. Aunque este potencial no se vea afectado por la atención espacial, se ha demostrado que la atención puede producir efectos en V1, quizás en momentos posteriores del procesamiento. El flujo de información en el cerebro vuelve a la corteza visual cuando la información ha sido procesada por estructuras parietofrontales. En los últimos años se ha propuesto que estos procesos de reiteración de información en el cerebro son de especial relevancia para que la información acceda a la consciencia. En el capítulo 28 se profundizará en este aspecto.

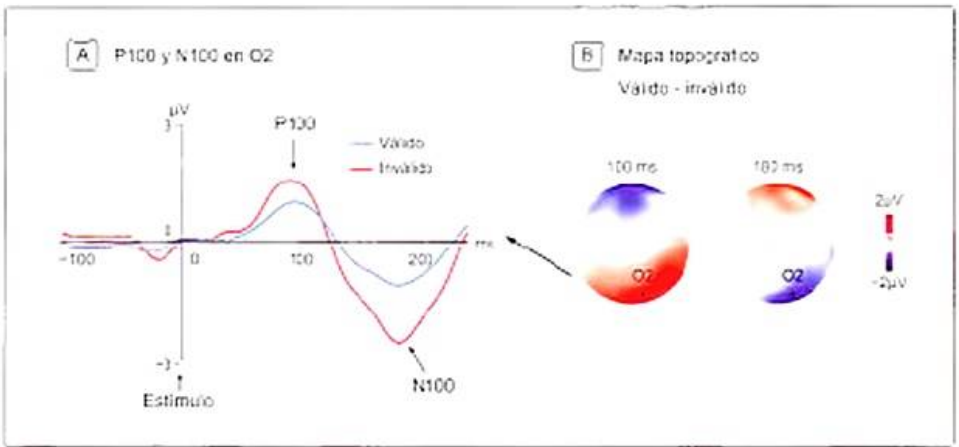


Figura 15-5. **A)** Representación de los potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos asociados al sistema de orientación atencional. Se representa el voltaje que se registra en la superficie del cráneo durante un periodo de 250 ms en el canal occipital O2. La línea de color azul indica el voltaje registrado cuando se presenta una señal válida, y la línea roja, el voltaje registrado cuando se presenta una señal inválida. **B)** Mapas topográficos. Se representa la distribución topográfica del P100 y del N100, es decir, la diferencia entre los ensayos con señal válida e inválida a los 100 ms (para el P100) y a los 180 ms (para el N100). En la escala de color, el azul simboliza un voltaje negativo y el rojo, un voltaje positivo.

A nivel conductual, la *teoría de detección de señales* permite medir si las manipulaciones experimentales producen efectos perceptivos o en fases más tardías (en este caso, en la etapa de decisión). Esta teoría parte de la base de que para comprender la percepción del participante, hay que tener en cuenta no sólo las variables perceptivas, sino también los criterios de respuesta que el participante adopte.

Podría pensarse que una madre primeriza posee un sentido de la audición agudizado para los llantos de su bebé, ya que cuando su bebé llora, ella es la primera en escucharlo. Sin embargo, podría ocurrir que la madre no escuche mejor (es decir, que su sensibilidad perceptiva no se encuentre incrementada), sino que su criterio para decidir que ha escuchado llorar al bebé sea muy laxo. Si su sensibilidad perceptiva está incrementada, es esperable que cada vez que el bebé llore la madre lo escuche, pero que nunca responda a falsas alarmas, es decir, que nunca vaya a la cuna si el bebé no está llorando. Sin embargo, si lo que existe realmente es un cambio de criterio, la madre irá a la cuna siempre que llore el bebé, pero también irá algunas veces aunque el bebé no esté llorando (es decir, se detectarían algunas falsas alarmas). Para computar los valores de sensibilidad perceptiva (denominada d') y criterio de respuesta (beta β) en la teoría de detección de señales, se necesita una señal (en el ejemplo anterior, el llanto del bebé) y un ruido (en el ejemplo anterior, cualquier ruido ambiental que pueda enmascarar o confundirse con el llanto del bebé). Se parte de la hipótesis de que toda sensación tiene una probabilidad de ocurrir cuando se presenta la señal y cuando se presenta el ruido. La sensibilidad perceptiva dependerá de la similitud entre la señal y el ruido (p. ej., la similitud entre el llanto del bebé y el ruido ambiental). El criterio de respuesta puede ser fijado por el observador en función de factores motivacionales o de las demandas de la tarea (en el caso de la madre primeriza, ésta adoptará un criterio de respuesta más laxo que después de haber tenido cuatro bebés). Los índices d' y β son independientes, es decir, si se encuentran cambios en d' y también en β, puede concluirse que la manipulación experimental ha producido efectos sobre la percepción, pero también en fases tardías. En el caso de la atención, numerosos estudios han demostrado que ésta puede producir efectos en d' y también en β, es decir, como se expuso anteriormente, la atención actúa en fases tanto tempranas como tardías del procesamiento.

> Comportamentalmente se pueden medir los efectos atencionales sobre la sensibilidad perceptual y el criterio de respuesta usando la *Teoría de la detección de señales*.

Aunque este capítulo se ha centrado principalmente en los efectos de la atención en el sistema visual (v. cap. 10), la atención produce efectos tempranos en todos los sistemas sensoriales. Numerosos estudios han mostrado efectos crosmodales de la atención, que permitirían una óptima adaptación al entorno, que es claramente multimodal. Por ejemplo, una señal atencional visual mejora el tiempo de reacción y/o la precisión para responder a estímulos auditivos o táctiles (v. caps. 11 y 12, respectivamente). Estos efectos parecen estar implementados en estructuras cerebrales que contienen neuronas multisensoriales, que codifican información de diferentes sistemas sensoriales. Estas neuronas se han encontrado en los colículos superiores, el lóbulo parietal superior, el surco temporal superior, el putamen, y otras regiones del lóbulo frontal. Las neuronas de la corteza premotora ventral del mono (junto con el putamen y el área parietal 7b) presentan una característica muy importante para la integración crosmodal. Estas neuronas responden a eventos visuales y táctiles, codificándolos espacialmente. Una neurona con un campo receptivo táctil en la mano posee también un campo receptivo visual cerca de la mano. Pero lo más relevante es que el campo visual de la neurona visuotáctil sigue a la mano cuando ésta se mueve por el espacio, aunque los ojos del mono no se hayan movido, y aunque la mano del mono se encuentre oculta. Esto explicaría los efectos de la atención crosmodal, que se mantienen incluso cuando se cambia de postura.

> Los efectos crosmodales de la atención posibilitan una adaptación a un entorno multimodal.

Efectos de la atención en fases tardías

La atención produce efectos en fases tardías cuando se selecciona la información atendida de la memoria de trabajo. Tal como veremos en el capítulo 16, la memoria de trabajo es un proceso activo que está siendo actualizado de manera continua por la experiencia de un momento determinado, por ejemplo, cuando el individuo intenta acordarse de un número de teléfono que tiene que marcar inmediatamente después. El almacenamiento de información desde la memoria de trabajo a la memoria a largo plazo es un proceso costoso y lento, que parece necesitar de procesos atencionales. Esto se ha observado por ejemplo en el efecto de *parpadeo atencional* (Raymond, Shapiro y Arnell, 1992), que se considera un ejemplo de selección tardía producida por un problema de selección en la memoria de trabajo. El parpadeo atencional se produce cuando debe atenderse a dos ítems que aparecen dentro de una secuencia rápida de estímulos que se superponen. En estas circunstancias se produce un déficit en la detección del segundo estímulo cuando éste aparece antes de que hayan transcurrido 300-400 ms tras la presentación del primero. Los estímulos no detectados conscientemente son procesados hasta fases tardías, lo que se ha comprobado usando la técnica de potenciales evocados. Los estímulos no detectados elicitan un componente N400 cuando existe una violación semántica. Este componente se elicita, por ejemplo, si la última palabra de la frase es incoherente con el significado de dicha frase (p. ej.: «Ayer fui al colegio a recoger a mi *paella*»). El N400 está relacionado con el procesamiento semántico de los estímulos, lo que indica que aunque no se hayan detectado conscientemente, los estímulos se han procesado no sólo perceptivamente, sino hasta niveles semánticos (v. cap. 19). La diferencia entre estímulos percibidos conscientemente o no percibidos conscientemente se detecta en el P300. Este componente se observa en electrodos parietofrontales y sólo es elicitado cuando los estímulos se perciben de manera consciente.

La atención también produce efectos en fases tardías cuando se seleccionan los estímulos durante la selección de respuesta. Por ejemplo, el periodo psicológico refractario se refiere a un enlentecimiento en la respuesta a una segunda tarea, cuando

Recuadro 15-5. Parpadeo atencional

El efecto de parpadeo atencional fue observado por primera vez por Broadbent y Broadbent en 1987, aunque fueron Raymond et al., en 1992, los que le dieron ese nombre. Este efecto suele observarse cuando se presentan estímulos en una misma localización espacial en una secuencia rápida. A esto se le denomina *presentación visual serial rápida*. Raymond et al. presentaron una serie de letras de color negro a una tasa de presentación de 100 ms por ítem. Los participantes tenían que nombrar una letra que se presentaba en color blanco (lo que se conoce como T1), y detectar la presencia o ausencia posterior de la letra «X» (T2) (Fig. 15-6). En los ensayos en los que T1 se detectaba correctamente, los participantes eran incapaces de detectar T2 si éste se presentaba hasta 500 ms después de T1. Se demostró que este efecto era atencional y no sensorial, ya que si no se demandaba ninguna tarea sobre T1, T2 era detectado independientemente del momento en que se presentase. Actualmente se considera que mientras se realizan los procesos de codificación, registro y respuesta de T1, no quedan recursos atencionales libres para procesar T2. Si T2 se presenta justo después de T1, si es procesado correctamente, considerándose que los dos estímulos son procesados al mismo tiempo con los mismos recursos atencionales. El efecto de parpadeo atencional suele ser citado como una de las evidencias a favor de la necesidad de atención para el procesamiento consciente de los estímulos.

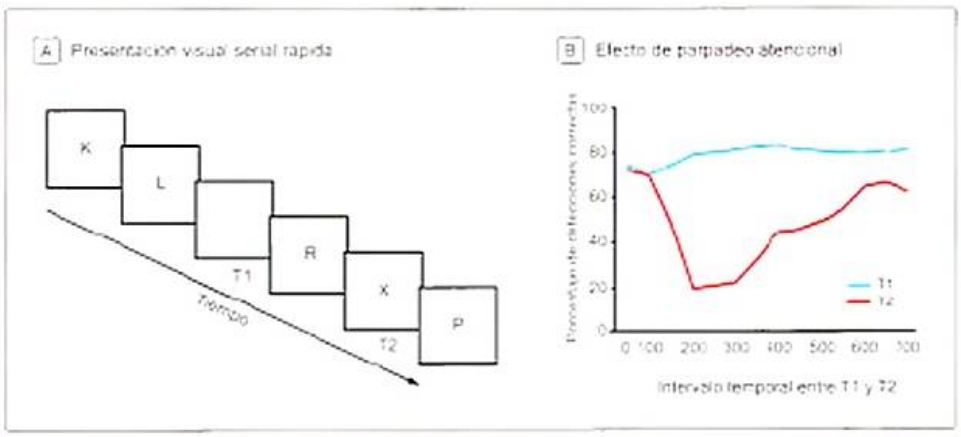


Figura 15-6. **A)** Ejemplo de una secuencia de presentación de estímulos con el procedimiento de presentación visual serial rápida. **B)** Parpadeo atencional. Ejemplo modelo de un resultado usando este paradigma. El eje de abscisas representa el intervalo temporal entre T1 y T2. El eje de ordenadas representa el porcentaje de detecciones correctas de T1 y T2.

el intervalo de tiempo desde que se respondió a la primera tarea es corto. Cuando el tiempo entre los dos estímulos es largo, el primer estímulo ya se ha procesado por completo cuando el segundo estímulo se presenta. Pero en condiciones de intervalo corto, el procesamiento del primer estímulo interfiere en el del segundo, lo que enlentece esta segunda respuesta. Este enlentecimiento de la respuesta no se debe ni a factores perceptivos (porque se produce aunque los estímulos sean claramente visibles), ni de memoria de trabajo (ya que se produce aunque no haya sobrecarga en ésta). Se demostró que este enlentecimiento se debía a una interferencia en la selección de respuestas, que demora el P300, lo que indica la necesidad de un mayor intervalo temporal para procesar el estímulo. Por lo tanto, las condiciones para la selección tardía serían aquellas en las que se selecciona la información de la memoria de trabajo o durante la selección de respuesta. En estas condiciones, los estímulos se procesan hasta niveles semánticos, aunque no necesariamente sean percibidos de manera consciente.

Como se señaló en el apartado anterior, la atención también produce efectos en la fase de toma de decisiones perceptivas. Carpenter (2004) ha desarrollado un modelo en el que plantea que para la discriminación de un estímulo se necesita primero un proceso de detección de sus rasgos y, posteriormente, un proceso de acumulación lineal de información hasta que se llegue a un umbral de decisión, en el que el observador considere que se ha acumulado la información suficiente para «decidir» que se ha percibido el estímulo. Otros modelos plantean una idea similar. La toma de decisiones no es un proceso del tipo todo o nada, sino un proceso de acumulación temporal de información hasta que se toma una decisión. La atención es uno de los factores que modulan dónde se coloca ese umbral, en el que los participantes «deciden» que ya han acumulado información suficiente para responder a los estímulos. Este no es un proceso consciente, sino que depende de las demandas de la tarea y de otros factores motivacionales.

> La atención produce efectos en fases tardías cuando se selecciona la información atendida de la memoria de trabajo y cuando se seleccionan los estímulos durante la selección de respuesta.

MECANISMOS CEREBRALES

La orientación atencional se relaciona con el funcionamiento de una red frontoparietal dorsal y otra ventral (Fig. 15-7). La red dorsal incluye estructuras como los lóbulos parietales superiores e inferiores (incluyendo la circunvolución angular y la circunvolución supramarginal), los campos oculares frontales y las áreas motoras suplementarias. Todas estas regiones se activan bilateralmente durante la orientación de la atención. Los lóbulos parietales y los campos oculares frontales parecen contener mapas de saliencia, que codifican las regiones atendidas, así como la saliencia de los estímulos que el organismo percibe. Otras estructuras frontales –como la ínsula– y subcorticales –como el núcleo pulvinar del tálamo– también toman

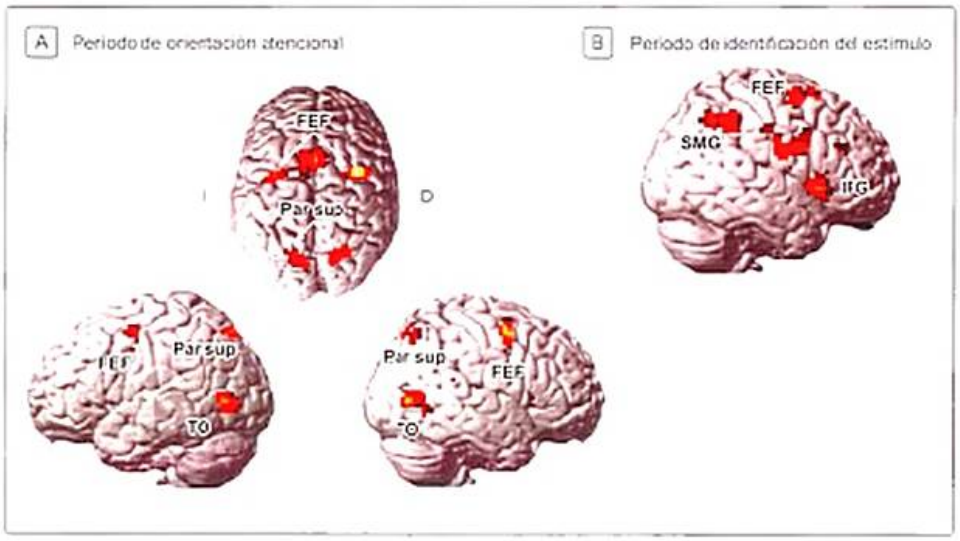


Figura 15-7. Redes de orientación atencional. **A)** Representación de la señal BOLD (*blood oxygen level dependent*), señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre, tras sustraer un periodo de fijación del periodo de orientación atencional. Estas activaciones muestran una red frontoparietal dorsal que incluye estructuras bilaterales como los lóbulos parietales superiores, los campos oculares frontales (FEF) y la circunvolución occipitotemporal (TO). **B)** Representación de la señal BOLD tras sustraer un periodo de fijación del periodo de identificación del estímulo. Estas activaciones muestran una red frontoparietal ventral lateralizada a la derecha que incluye la circunvolución supramarginal (SMG) y la circunvolución frontal inferior (IFG), así como el campo ocular frontal derecho, que es también parte de la red dorsal. D: derecha, I: izquierda.

parte de esta red. La red frontoparietal ventral está formada por la unión temporoparietal y la circunvolución frontal inferior. Esta red está altamente lateralizada a la derecha, y parece desempeñar un papel importante en la reorientación de la atención cuando los estímulos se presentan en localizaciones no atendidas. A nivel subcortical, los colículos superiores desempeñan un papel importante en la orientación atencional. Ellos también contienen mapas de saliencia, y constituyen una estructura clave para la integración multisensorial.

> La red frontoparietal dorsal incluye un conjunto de regiones parietales, como la circunvolución angular y la circunvolución supramarginal, y frontales, como los campos oculares frontales, las áreas motoras suplementarias y la ínsula. Asimismo, también forma parte de esta red, el núcleo pulvinar del tálamo. Por su parte, la red frontoparietal ventral incluye la unión temporoparietal y la circunvolución frontal inferior.

Estudios recientes están poniendo de manifiesto la importancia de la activación sincronizada de las neuronas para la orientación atencional, no sólo dentro de las zonas atencionales o perceptivas, sino también entre regiones atencionales. Así, por ejemplo, la respuesta sincronizada de estructuras parietofrontales podría estar a la base del funcionamiento del sistema atencional. Estos estudios adoptan una perspectiva hodológica, en la que se tiene en cuenta el funcionamiento del cerebro como un conjunto de redes conectadas entre ellas, en oposición a otras perspectivas topológicas, que han dominado la ciencia cognitiva en las últimas décadas, en las que las conexiones entre regiones cerebrales no formaban parte de los modelos explicativos.

> Las redes atencionales frontoparietales muestran un gran solapamiento con otras redes encargadas de los movimientos oculares (Recuadro 15-1) o la memoria a corto y largo plazo de las localizaciones atendidas. También se han encontrado activaciones similares cuando la atención se mueve de forma dinámica y cuando se mantiene en una región espacial, para la atención en el espacio y en el tiempo, y para la atención al objeto o al espacio.

Sin embargo, aunque es posible que exista un único circuito neural para todos o algunos de estos procesos atencionales, también es posible que las técnicas de imagen cerebral actuales no tengan la resolución suficiente para captar las diferencias entre las redes atencionales implicadas en estos procesos. El uso de técnicas con mayor resolución espaciotemporal, por ejemplo, la estimulación magnética transcraneal, ha mostrado disociaciones entre sistemas atencionales que la resonancia magnética funcional no había logrado disociar (p. ej., entre la atención al espacio frente a la atención al objeto o entre la atención espacial endógena frente a la exógena). También es posible que la dinámica de interacción de estas regiones cambie durante la implementación de procesos cerebrales diferentes. Por ejemplo, usando registros unicelulares en monos se ha demostrado que durante una tarea de búsqueda visual, las áreas frontoparietales se activaban diferencialmente cuando el estímulo saltaba a la vista (atrayendo la atención de manera exógena; lo que se conoce como búsqueda visual *paralela*) y cuando el estímulo no era saliente y necesitaba de la exploración de cada ítem (reclutando procesos de atención endógena, lo que se conoce como búsqueda visual *serial*) [redacted]. Durante la búsqueda visual paralela, las áreas parietales se activaban antes que las áreas frontales. Sin embargo, durante la búsqueda visual serial, las áreas frontales se activaban antes que las parietales. Estos resultados indican que aunque las mismas áreas estén implicadas en ambas tareas de búsqueda visual, la dinámica de su interacción es claramente diferente en función del proceso cognitivo en marcha.

> La alerta se ha asociado a una red cerebral lateralizada en el hemisferio derecho. La corteza cingulada

anterior, la corteza dorsolateral frontal y el núcleo reticular del tálamo también son importantes en este sistema. Los niveles de alerta están modulados por la actividad del *locus cæruleus* y la noradrenalina.

Asimismo, ciertos neurotransmisores como la noradrenalina también parecen desempeñar un papel importante en el mantenimiento de los niveles de alerta. Estudios con medicamentos apoyan el papel central de dicho neurotransmisor, mostrando que aquella medicación que reduce la liberación de noradrenalina incrementa los *lapsus atencionales* y que el efecto se invierte con la administración de fármacos que incrementan la liberación de noradrenalina.

El control ejecutivo está asociado a la actividad de zonas frontales como la corteza cingulada anterior y la corteza dorsolateral frontal (fig. 15-8). Numerosos estudios han mostrado que la parte dorsal de la corteza cingulada tiene funciones cognitivas, mientas que la parte rostroventral tiene funciones afectivas (v. cap. 25). Las lesiones de la corteza cingulada producen una gran variedad de síntomas, como apatía, inatención, mutismo acinético, inestabilidad emocional, y daños específicos en tareas ejecutivas, por ejemplo, en la tarea de Stroop.

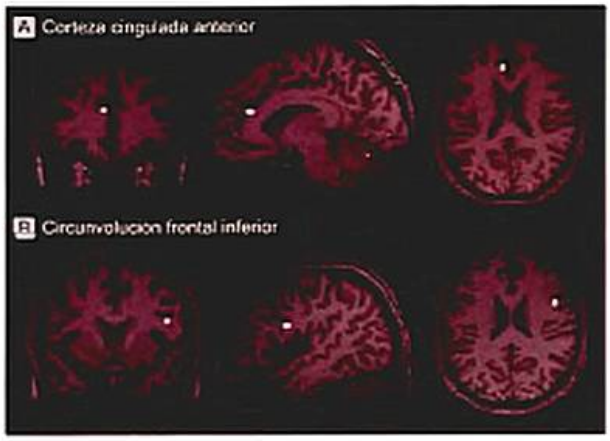


Figura 15-8. Red de control ejecutivo. **A)** De izquierda a derecha, cortes coronal, sagital y axial del cerebro en el cual los puntos blancos señalan la corteza cingulada anterior (coordenadas Talairach: $x = -8$, $y = 28$, $z = 24$) mientras el participante realiza una tarea de flancos. **B)** De izquierda a derecha, cortes coronal, sagital y axial del cerebro en el cual los puntos blancos señalan la circunvolución frontal inferior (coordenadas Talairach: $x = 42$, $y = 2$, $z = 24$) mientras el participante realiza una tarea de flancos.

Recuadro 15-6. Atención y movimientos oculares

La orientación atencional suele ir acompañada de movimientos oculares. A esto se lo denomina *atención abierta*. Sin embargo, también es posible atender sin que los ojos se muevan; a esto se le denomina *atención encubierta*. Son muchos los estudios que han mostrado que los movimientos oculares y la atención están fuertemente relacionados. Una demostración clásica de esta relación fue efectuada por Rizzolatti et al. Estos autores presentaron a los participantes una señal en una localización de la pantalla, que les indicaba la necesidad de mover los ojos al lado opuesto. Observaron que la trayectoria de las sacadas se desviaba hacia el lado de la señal, lo que indica que la atención interfiere con los movimientos oculares. Otros estudios han demostrado que la preparación de un movimiento ocular mejora la detección de estímulos en la localización donde se preparó la sacada, incluso antes de que ésta se ejecute. Esto sugiere que la preparación de una sacada produce también un movimiento de la atención. Estos datos llevaron al grupo de Rizzolatti a desarrollar la teoría premotora de la atención, que propone que la atención se implementa en los circuitos de movimientos oculares y, por lo tanto, atender consiste en preparar un movimiento ocular.

Algunas de las estructuras cerebrales que soportan tanto la atención como los movimientos oculares son los campos oculares frontales y los colículos superiores. La figura 15-7 muestra la localización de los campos oculares frontales y la figura 15-9 muestra la localización de los colículos superiores. En estudios de electrofisiología en monos se estimularon los campos oculares frontales mientras los animales detectaban un estímulo e ignoraban los distractores. El estímulo podía situarse en el lugar donde se estaban elicitando las sacadas debido a la microestimulación. Aunque la estimulación de los campos oculares frontales no desencadenase sacadas visibles, la sensibilidad perceptiva de los monos se incrementaba, pero esto sólo se producía cuando el estímulo se presentaba en el campo receptivo de la neurona estimulada. Otros estudios han usado el paradigma del parpadeo atencional mientras estimulaban los colículos superiores de los monos. Encontraron que a pesar de que la estimulación no produjese movimientos oculares visibles, la habilidad de los monos para detectar los cambios mejoraba. Además, esta mejora sólo se producía cuando el estímulo se presentaba en la localización retinotópica de la región estimulada. Esto indica la importancia de los colículos superiores en

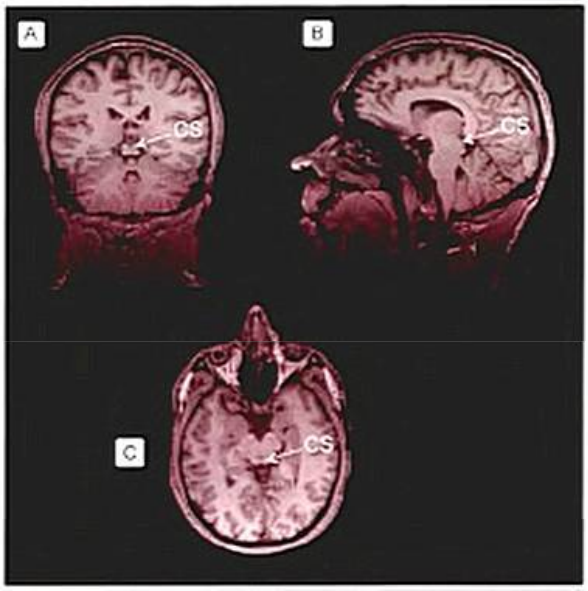


Figura 15-9. Localización de los colículos superiores (CS) en un adulto sano en un corte coronal (**A**), sagital (**B**) y axial (**C**).

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 15-6. Atención y movimientos oculares *(cont.)*

la atención, a pesar de que no se requieran movimientos oculares.

Parece, por lo tanto, existir un gran solapamiento entre la atención y los movimientos oculares. Sin embargo, no todos los efectos atencionales pueden explicarse por la preparación de un movimiento ocular. Aunque ambos procesos estén altamente relacionados, y sus circuitos neurales coincidan en gran medida, la orientación atencional y los movimientos oculares pueden disociarse, estando ciertas regiones implicadas en la atención, pero no en los movimientos oculares (éste es el caso, p. ej., de la unión temporoparietal).

Recuadro 15-7. Búsqueda visual

La búsqueda visual es un proceso atencional en el que los participantes deben seleccionar un estímulo entre una serie de distractores. Se plantea la existencia de dos tipos de búsqueda, paralela y serial. Se considera que la búsqueda es paralela cuando el tiempo de reacción para encontrar el estímulo relevante no se ve afectado por el número de distractores. En este caso, se considera que el estímulo «salta a la vista» y, por lo tanto, aunque aumente el número de distractores, el estímulo relevante capturará la atención de manera exógena, produciendo una respuesta rápida. Sin embargo, la búsqueda se considera serial cuando el tiempo de reacción incrementa en función del número de distractores. En este caso, el estímulo no se detecta en función de su saliencia, y se supone que el participante debe atender a cada una de las localizaciones hasta que encuentre el estímulo. Por lo tanto, a mayor número de distractores, mayor será la media de tiempo de reacción. En la búsqueda visual (tanto paralela como serial), los tiempos de reacción son mayores cuando el estímulo relevante no se presenta. En este caso se supone que los participantes realizan una búsqueda exhaustiva de todas las localizaciones antes de informar que no se detectó el estímulo (Fig. 15-10).

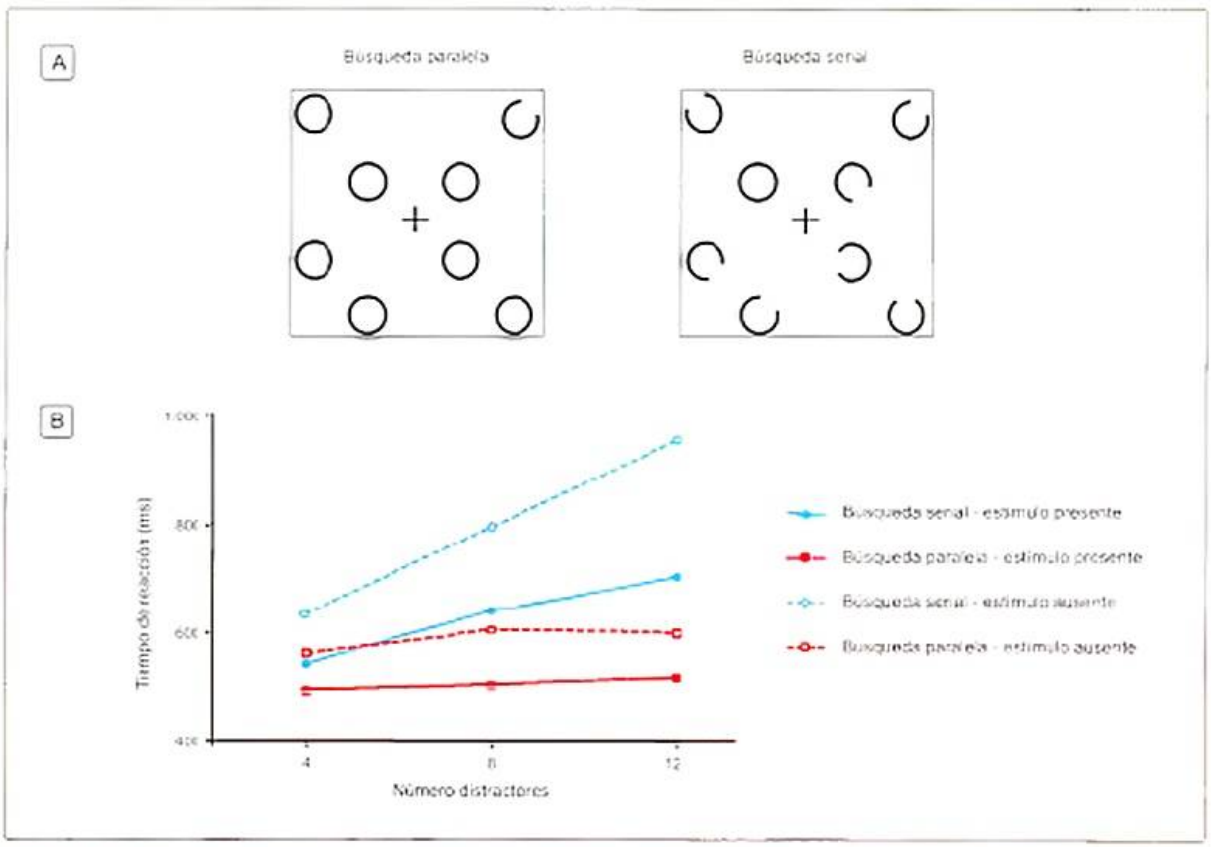


Figura 15-10. A) Ejemplo de una tarea de búsqueda visual paralela y serial. La tarea de los participantes consiste en detectar el estímulo que es diferente de los demás. B) Resultados de la ejecución de un grupo de adultos sanos en una tarea de búsqueda visual paralela y serial en función del número de distractores que acompañan al estímulo, en condiciones en las que el estímulo está presente y los participantes deben detectarlo, y en condiciones en las que el estímulo está ausente y los participantes deben informar que el estímulo no se encuentra en la pantalla.

La **subdivisión cognitiva** de la corteza cingulada es parte de una red atencional que mantiene conexiones con la corteza lateral prefrontal (BA46/9), la corteza parietal (BA7), la corteza premotora, y las áreas motoras suplementarias. El sistema ejecutivo, implementado en la corteza cingulada dorsal, modula la atención en fases tempranas y tardías, participa en la monitorización de la competición, en el control motor complejo, en la motivación, en la detección de la novedad, en la detección de errores, en la memoria de trabajo y en la anticipación de tareas cognitivas demandantes.

La **subdivisión afectiva**, por otro lado, está conectada con la amígdala, la sustancia gris periacueductal, el núcleo *accumbens*, el hipotálamo, la ínsula anterior, el hipocampo, y la corteza orbitofrontal. Tal como veremos en el capítulo 25, entre sus funciones se encuentran la detección de la saliencia emocional, la información motivacional y la regulación de las respuestas emocionales. Estas funciones cognitivas y emocionales de la corteza cingulada son importantes para la regulación de la conducta, tanto a nivel cognitivo como emocional. Algunos estudios han demostrado que ambas subdivisiones mantienen relaciones inhibitorias entre ellas. Así, cuando la parte cognitiva se encuentra activada durante la realización de una tarea de Stroop típica de nombrado de colores, la parte afectiva se encuentra desactivada. Sin embargo, cuando la parte afectiva se encuentra activada durante la realización de una tarea de Stroop con contenido emocional, la parte cognitiva se encuentra desactivada. Esto explica por qué cuando una persona se encuentra en una situación afectiva intensa es incapaz de realizar tareas cognitivas complejas que implican al sistema ejecutivo. Otros estudios han relacionado la dopamina con la atención ejecutiva, viéndose que el gen receptor de dopamina D4 (DRD4) está asociado con problemas en atención, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En cualquier caso, estas redes atencionales frontoparietales, junto con los núcleos talámicos y los colículos superiores, se consideran la «fuente» del sistema atencional. Las áreas del sistema ventral (áreas occipitotemporales implicadas en el reconocimiento de objetos) también se activan durante los procesos atencionales. Sin embargo, esto no se considera un correlato cerebral de la atención en sí misma, sino un correlato de los efectos de la atención en el procesamiento de la información. La atención amplifica las respuestas en zonas occipitales y temporales para los estímulos atendidos, mientras la suprime para los estímulos inatendidos.

A nivel cortical, la atención parece estar implementada en una red frontoparietal, encargada de las transformaciones sensoriomotoras necesarias para guiar el comportamiento y controlar el flujo de información del sistema ventral (occipitotemporal). A nivel subcortical, el tálamo y los colículos superiores también parecen desempeñar un papel importante en los procesos atencionales.

TRASTORNOS ATENCIONALES

Trastornos atencionales en adultos

La degeneración de los colículos superiores da lugar a un síndrome conocido como parálisis supranuclear progresiva. Uno de los déficits más importantes es la parálisis de los movimientos oculares, en la que se observa una afectación de los movimientos oculares verticales (más que de los movimientos oculares horizontales). El grupo de investigación de Michael Posner fue el primero en demostrar que los déficits en movimientos oculares estaban asociados a déficits en procesos atencionales. En un grupo de pacientes con parálisis supranuclear progresiva y una alteración en los movimientos oculares verticales pero no en los horizontales, descubrieron que la orientación de la atención estaba afectada en el plano vertical pero no en el horizontal. Estos datos fueron de gran relevancia para mostrar que los colículos superiores eran una estructura clave para la orientación atencional, aunque la tarea no requiriese movimientos oculares.

Las lesiones que producen una desconexión entre los colículos y otras zonas corticales también están asociadas a problemas atencionales. Esto se demostró en lo que se conoce como el *efecto Sprague*. Tras eliminar quirúrgicamente en gatos la corteza parietal y occipital de un lado del cerebro, se observó un síndrome de heminegligencia al lado opuesto del espacio. En seres humanos, los pacientes con heminegligencia presentan graves problemas atencionales para orientarse a estímulos contralesionales, que no se perciben de manera consciente. Además, muestran una atracción de la atención muy acentuada a estímulos presentados ipsilesionalmente, presentando graves problemas para reorientar la atención una vez que ésta ha sido capturada. Los problemas atencionales de estos pacientes son altamente disfuncionales en su vida cotidiana. Por lo general, estos pacientes se tropiezan con obstáculos en el hemiespacio ignorado, sólo comen la mitad de la comida del plato, o son incapaces de recuperar la función motora por inatención a esa parte de su cuerpo (Rafal, 1996). El síndrome de heminegligencia creado en los gatos tras la extirpación de la corteza parietooccipital se recuperó cuando se extirpó el colículo superior del hemisferio opuesto. Tras lesiones parietales, el colículo superior ipsilateral pierde parte de su activación. Dado que los colículos de ambos hemisferios tienen relaciones inhibitorias entre ellos, el colículo del lado opuesto estaría hiperactivo. Por lo tanto, la lesión parietal de un hemisferio produce un déficit en la activación del colículo ipsilesional, por dos razones: la falta de activación procedente del lóbulo parietal del mismo lado, y la inhibición procedente del colículo contralateral, que se encuentra hiperactivado. Estos estudios fueron de gran relevancia para comprender las interacciones parietocoliculares que están en la base del sistema atencional.

Tras lesiones en los campos oculares frontales también se produce heminegligencia, la cual parece deberse a un déficit de conectividad funcional entre los campos oculares frontales y el colículo superior del mismo lado. Este tipo de heminegligencia suele ser transitorio. Sin embargo, las lesiones en el lóbulo parietal derecho, o de sus conexiones con los lóbulos frontales, son las que están asociadas a los síndromes de he-

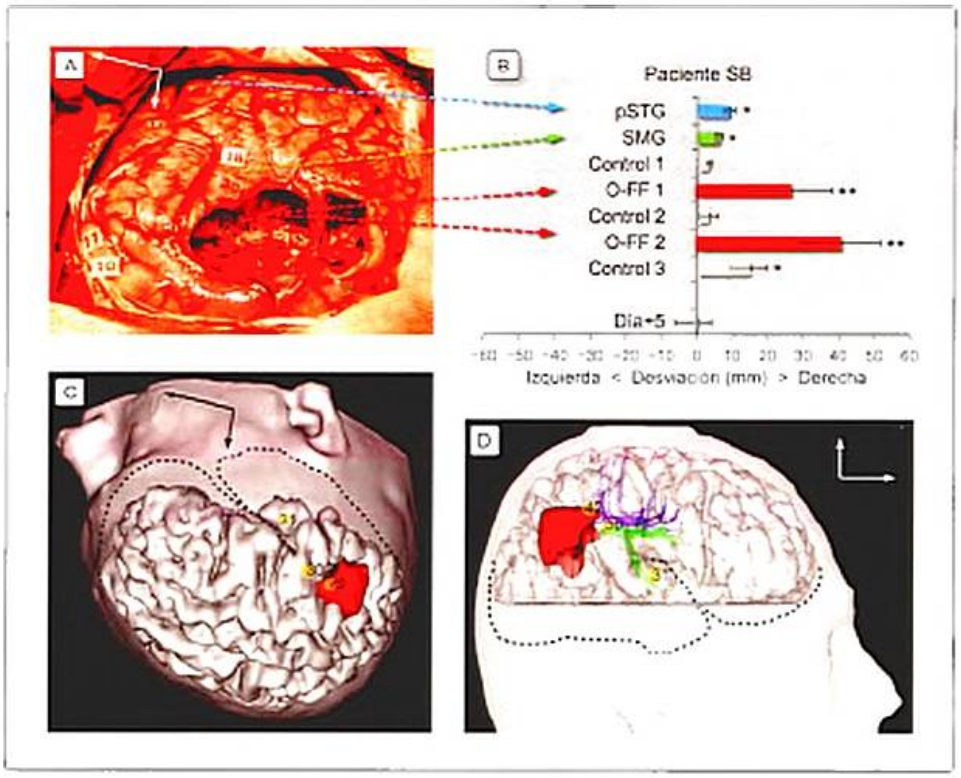


Figura 15-11. Representación gráfica de los datos obtenidos por Thiebaut de Schotten et al. (2005) durante la estimulación eléctrica del cerebro de un paciente consciente durante una cirugía cerebral para la eliminación de un tumor. **A)** Fotografía del cerebro del paciente durante la operación. **B)** Desviación media durante la bisección de líneas (en milímetros), con intervalos de confianza del 95 % durante la estimulación eléctrica de la circunvolución temporal superior (STG), la circunvolución supramarginal (SMG), el fascículo occipitofrontal durante la eliminación del tumor (O-FF1) y después de efectuada ésta (O-FF2), y de otras zonas de control (circunvolución poscentral, circunvolución lateral occipital y el tumor) antes de la resección (control 1), durante la resección (control 2) y después de la resección (control 3). También se muestra la ejecución 5 días después de la operación (día 5). Los asteriscos muestran efectos significativos en comparación con el grupo de control, * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. **C)** Reconstrucción tridimensional de la resección quirúrgica (en rojo) y de las áreas estimuladas (en amarillo). **D)** Visión lateral que muestra la relación de las áreas estimuladas con el fascículo occipitofrontal (en azul) y el fascículo longitudinal superior (en verde).

minegligencia más persistentes. La unión temporoparietal del hemisferio derecho es la región cortical más frecuentemente asociada con la heminegligencia, lo que demuestra que ciertos procesos atencionales están lateralizados a la derecha en el cerebro humano. Por otra parte, estudios recientes han mostrado la importancia de la sustancia blanca que conecta las zonas parietales y las frontales en el síndrome de heminegligencia. La estimulación eléctrica intracraneal durante la cirugía producía síntomas de negligencia cuando se estimulaban zonas parietales derechas, pero los síntomas más acusados se observaban tras la estimulación de los fascículos occipitofrontal y el longitudinal superior (Fig. 15-11). Estos estudios indican que la corteza parietal derecha y sus conexiones con los lóbulos frontales son de especial relevancia para la orientación atencional, y también para los procesos de conciencia, que se encuentran altamente alterados en el síndrome de heminegligencia.

La heminegligencia también se asocia a menudo con problemas de alerta tónica. Esto es congruente con el hecho de que la alerta tónica se vea afectada tras lesiones frontoparietales derechas. Varios estudios han demostrado que el nivel de deterioro de la atención sostenida (alerta tónica) es un fuerte factor predictivo de la persistencia del síndrome. Las mejoras del síndrome tras el entrenamiento en alerta se asocian con

Recuadro 15-8. Síndrome de heminegligencia

La heminegligencia es un síndrome que suele observarse tras lesiones parietales, o tras una desconexión parietofrontal. Los síndromes de heminegligencia más persistentes se observan tras lesiones cerebrales del hemisferio derecho. En la evaluación de la heminegligencia suelen usarse diversas pruebas, como la bisección de líneas o la tarea de cancelación. Suele observarse que los pacientes biseccionan las líneas con una importante desviación hacia la derecha, como si no procesasen la parte izquierda de la línea (Fig. 15-12 A). Los pacientes heminegligentes presentan también graves problemas de detección de estímulos presentados a la izquierda en la tarea de cancelación, así como conductas de perseveración, tachando una misma línea varias veces (Fig. 15-12 B). Estas conductas de perseveración se deben a la atracción magnética de la atención que los estímulos de la derecha producen, y los problemas de los pacientes para desenganchar la atención una vez que ésta ha sido capturada. Utilizando el paradigma de costes y beneficios, se ha demostrado que la atención exógena se encuentra gravemente alterada. Estos pacientes presentan lo que se conoce como déficit de desenganche, ya que la presencia de una señal inválida a la derecha produce unos tiempos de reacción extremadamente lentos para detectar los estímulos que posteriormente se presentan a la izquierda. El grupo de Paolo Bartolomeo ha demostrado que estos déficits atencionales conciernen únicamente a la

Recuadro 15-8. Síndrome de heminegligencia *(cont.)*

atención exógena, ya que si las señales son informativas de la localización en que se presentará el estímulo, los pacientes pueden usar esta información para orientar su atención endógenamente a los estímulos de la izquierda. Los tiempos de reacción, representados en la figura 15-12 C, muestran el déficit de desenganche en estos pacientes cuando se usan señales no informativas. En este caso, la presencia de una señal atencional a la derecha produce un tiempo de reacción muy elevado si el estímulo que tiene que detectarse se presenta a la izquierda, sobre todo si el tiempo transcurrido desde que aparece la señal hasta que aparece el objetivo *(stimulus onset asynchrony*, SOA), es breve. Éste es el caso mostrado en los ensayos inválidos con estímulos a la izquierda. Sin embargo, cuando se usan señales contrapredictivas, es decir, señales que indican que el estímulo se presentará en el 80 % de los ensayos en la posición contraria (en la posición inválida), los pacientes no muestran el déficit de desenganche. Esto indica que, usando la información de la señal, los pacientes son capaces de desenganchar su atención de una señal presentada a la derecha. Además, transcurridos 1.000 ms, los pacientes son capaces de orientar su atención de manera endógena al lugar indicado por la señal (el lugar inválido). Datos de este tipo han llevado a los investigadores a concluir que los déficits atencionales observados en los pacientes negligentes atañen sobre todo a los procesos de atención exógena, encontrándose la atención endógena relativamente preservada.

Otro síntoma característico de los pacientes con heminegligencia se conoce como extinción. Este déficit es fácil de medir clínicamente situándose delante del paciente y pidiéndole que mire a la punta de la nariz del evaluador. Éste levantará ambos brazos y moverá el dedo índice izquierdo, el derecho, o los dos a la vez. Un paciente heminegligente detectará sin problemas el movimiento aislado del dedo izquierdo y el del dedo derecho. Sin embargo, en condiciones de presentación simultánea, el paciente sólo informará el movimiento del dedo derecho. Es decir, en el síndrome de heminegligencia la información del lado izquierdo sólo se ignorará cuando existe competición con la información del lado derecho. Es importante notar que si el paciente no informa de los estímulos presentados en el lado izquierdo sin que haya competición, puede sufrir hemianopsia, que es una ceguera cortical debida a una lesión del lóbulo occipital. La hemianopsia se presenta en un alto porcentaje de pacientes negligentes, pudiendo concurrir con la negligencia y agravar sus déficits. La extinción no es sólo un fenómeno que ocurre en la modalidad visual: puede medirse también en los sistemas sensoriales auditivo y táctil (Fig. 15-12).

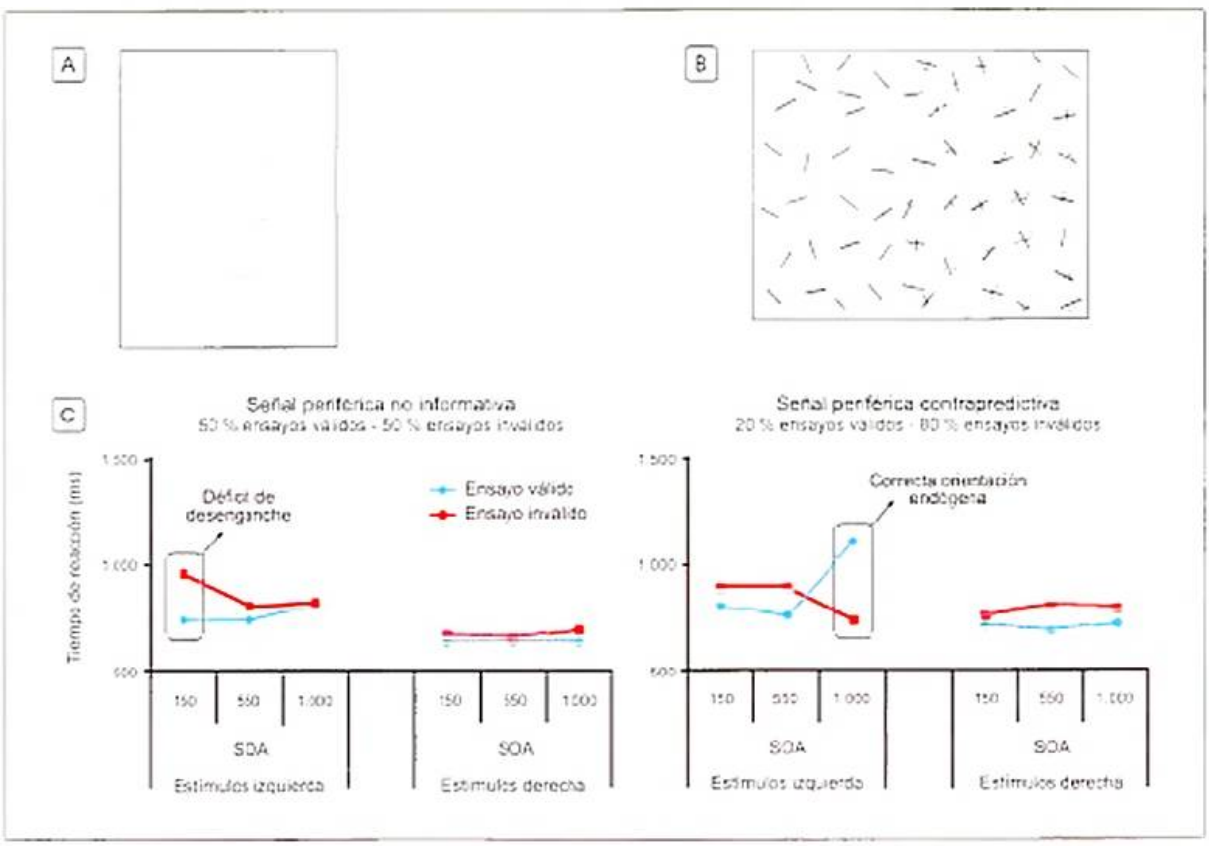


Figura 15-12. Ejecución de un paciente con síndrome de heminegligencia. **A)** Tarea de bisección de líneas, en la que debe indicarse el punto medio de la línea. **B)** Tarea de cancelación de líneas, en la que deben tacharse todas las líneas una sola vez. **C)** Resultados observados en el grupo de Paola Bartolomeo usando una tarea de costes y beneficios con señales periféricas no informativas y contrapredictivas, es decir, informativas de la aparición del estímulo en la posición contraria. SOA: tiempo transcurrido desde que aparece la señal hasta que aparece el objetivo.

un incremento en la actividad de regiones frontoparietales bilaterales como la circunvolución frontal, el *cuneus* y el *precuneus*, la circunvolución angular y la corteza cingulada anterior. La alerta fásica también mejora de forma aguda algunos de los síntomas de la heminegligencia. Esto se ha demostrado usando una tarea de juicios de orden temporal, en la que dos estímulos se presentan a la izquierda y a la derecha del paciente, separados por un lapso temporal muy breve. Debido a sus problemas atencionales, los pacientes negligentes precisan que el estímulo de la izquierda se presente unos 500 ms antes que el de la derecha para que sean percibidos como simultáneos. Sin embargo, el uso de una señal de alerta justo antes de la presentación de los estímulos visuales mejoraba el procesamiento de la información presentada a la izquierda y reducía el intervalo necesario para que los dos estímulos se percibiesen como simultáneos. Por lo tanto, la orientación atencional y la alerta están implementadas en circuitos cerebrales que se superponen parcialmente. Aunque parece claro que ambos sistemas son independientes, en ciertas circunstancias se pueden observar interacciones entre ellos, que pueden ser altamente adaptativas para responder a la complejidad del entorno (Rueda y cols., 2005).

Las lesiones bilaterales de los lóbulos parietales producen un síndrome conocido como el síndrome de Balint. Este síndrome se caracteriza por ataxia óptica (problemas para alcanzar un objeto guiándose por la vista), ataxia ocular (problemas para realizar movimientos oculares precisos), y simultagnosia (incapacidad de percibir dos objetos al mismo tiempo). Se considera que estos pacientes presentan déficits en la computación o el acceso a las representaciones espaciales de los objetos, lo que altera gravemente su percepción visual, sus habilidades de orientación atencional, e incluso el acceso a la conciencia de los objetos no atendidos (v. cap. 28). Este síndrome no se produce tras lesiones unilaterales de los lóbulos parietales, siendo necesaria una lesión parietal bilateral. Uno de los déficits atencionales más llamativos en estos pacientes es la simultagnosia. La presencia de este déficit indica la necesidad de la integridad de los lóbulos parietales para ser capaces de percibir varios objetos al mismo tiempo, habilidad clave para la navegación espacial.

En relación al sistema ejecutivo, las lesiones de los lóbulos frontales se asocian claramente con una alteración de las funciones ejecutivas. Las lesiones de los lóbulos frontales se relacionan con cambios radicales en la personalidad. El caso más conocido es el de Phineas Gage. Tal como veremos en los capítulos 25 y 26, este paciente sufrió una lesión frontal al insertársele una barra de hierro en el cráneo. Aunque muchas de sus funciones cognitivas como el habla o las capacidades motoras quedaron intactas, sus conocidos afirmaban que Phineas Gage nunca volvió a ser el mismo. El comportamiento *frontal* se caracteriza por desinhibición, falta de planificación, problemas para adaptarse a las reglas sociales, etc. Todo esto produce cambios abruptos en la personalidad de los pacientes. Además, los daños frontales se asocian con problemas en la memoria de trabajo, la planificación de conductas complejas, la capacidad de demora de las recompensas, la inhibición de respuestas, y déficits atencionales al realizar dos tareas al mismo tiempo. Estos pacientes presentan por ejemplo conductas de *utilización*. Cuando tienen un objeto a su alcance son incapaces de inhibir la conducta automática de utilizarlo. Por ejemplo, si ven una cuchara, se la llevarán a la boca, aunque se les dé instrucciones precisas de no hacerlo. Las lesiones frontales se asocian, por lo tanto, con déficits cognitivos en el sistema ejecutivo, la monitorización de la conducta, la regulación emocional y social, la planificación y la inhibición de respuestas. Todas éstas son funciones ejecutivas que alteran gravemente el funcionamiento del sistema cognitivo, siendo uno de los déficits más desadaptativos y a la vez más difíciles de rehabilitar.

> Los trastornos de la atención en adultos suelen deberse principalmente a lesiones cerebrales adquiridas que afectan a estructuras cerebrales importantes para la atención, o a la sustancia blanca que conecta estas regiones.

Trastornos del desarrollo

Uno de los trastornos del desarrollo asociado a procesos atencionales es el autismo. Según la definición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV), el autismo se enmarca dentro de los trastornos generalizados del desarrollo. Este trastorno se asocia con problemas atencionales, por ejemplo, problemas en el sistema de orientación. Los autistas presentan una falta de orientación hacia las caras de las personas, un fallo para orientarse cuando se dice su nombre y una falta de interés social (v. cap. 26). Pero el déficit en la orientación no sólo se limita a una dificultad para orientarse hacia estímulos sociales, sino que dicho déficit se presenta también cuando han de orientarse a estímulos no sociales como los usados en la prueba de redes atencionales *attentional network test*, ANT) (Rueda y cols., 2004). Los autistas también suelen presentar problemas para desenganchar la atención de la fuente estimular, lo que se ha relacionado con un anormal desarrollo del cerebelo y del lóbulo parietal. Además, existe evidencia de que las anormalidades en orientación que están presentes en el trastorno de autismo pueden estar relacionadas con la anormalidad de un gen asociado con la migración celular en el desarrollo temprano. Los déficits que se presentan en el curso del desarrollo, parecen afectar a más de un componente atencional, por lo que cabría pensar que las funciones atribuidas al sistema atencional (alerta, orientación y control) no han alcanzado el grado óptimo de desarrollo. Estudios de neuroimagen con niños autistas revelan un excesivo volumen en la sustancia blanca y un incremento total del volumen del cerebro. Los lóbulos frontales, en concreto, la región dorsolateral, son los que mayor volumen presentan, mientras que los lóbulos occipitales tienen menos volumen de lo habitual. Las áreas corticales afectadas son regiones esenciales para el desarrollo normal de funciones cognitivas como la atención ejecutiva, la conducta social y el lenguaje, ampliamente afectados en niños con autismo.

Otro de los déficits que se ha relacionado con el anormal desarrollo del sistema atencional de alerta y con el sistema de atención ejecutiva es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Según el DSM-IV-TR (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado*,

Recuadro 15-9. La interacción de las redes atencionales

Aunque la alerta, la orientación atencional y el sistema ejecutivo son tres sistemas funcionalmente disociables y con correlatos cerebrales diferenciables, a veces interaccionan entre ellos. La interacción entre los sistemas puede ser beneficiosa para la adaptación a un ambiente complejo. Por otra parte, el hecho de que sus sistemas cerebrales se superpongan parcialmente permite comprender mejor su interacción a nivel cerebral.

El grupo de Posner desarrolló una tarea experimental denominada ANT (*Attentional Network Test*), ya mencionada en este capítulo. Esta tarea ha sido modificada recientemente para poder medir no sólo el funcionamiento de las tres redes, sino también las interacciones entre ellas. Al comienzo del ensayo se manipula la alerta con la presencia o no de una señal auditiva. Se considera que los participantes estarán más alerta en los ensayos con señal auditiva que en los ensayos sin señal auditiva. La orientación atencional se manipula mediante una señal visual presentada en una de las localizaciones donde puede aparecer el estímulo. Los participantes muestran estar correctamente orientados en los ensayos de señal válida, en comparación con los ensayos de señal inválida. Finalmente, el conflicto (medida de la red ejecutiva) se manipula presentando una tarea de flancos, en la que los participantes deben discriminar la orientación de la flecha central. La orientación de este estímulo puede o no ser congruente con la orientación de los distractores. Los resultados de esta tarea muestran efectos principales de las tres redes atencionales, es decir, el tiempo de reacción es más corto para los ensayos de alerta frente a los de no alerta, para los ensayos de orientación atencional válida frente a orientación atencional inválida, y para los ensayos congruentes frente a los incongruentes. Además, se encuentran interacciones entre las redes. Por ejemplo, la alerta suele acelerar la orientación atencional, aunque a veces produciendo un mayor número de errores. A esto se lo denomina «vaciado de conciencia». Es fácil imaginar estas situaciones de vaciado de conciencia en la vida cotidiana, por ejemplo, si un ladrón entra a robar a la casa de una persona, los niveles de alerta de ésta aumentarán, se orientará rápidamente a los estímulos, pero tendrá una gran probabilidad de golpear a alguien que aparezca y que no sea el ladrón. Por otra parte, las redes de orientación y control ejecutivo también interactúan. En concreto, la orientación atencional mejora la resolución del conflicto. La prueba ANT se ha utilizado en una gran cantidad de poblaciones con problemas psicológicos, neurológicos o psiquiátricos. Por ejemplo, usando una versión de la prueba, se ha demostrado que la alerta mejora la orientación atencional contralesional y la resolución del conflicto en pacientes que sufren heminegligencia tras lesiones frontoparietales derechas (Fig. 15-13).

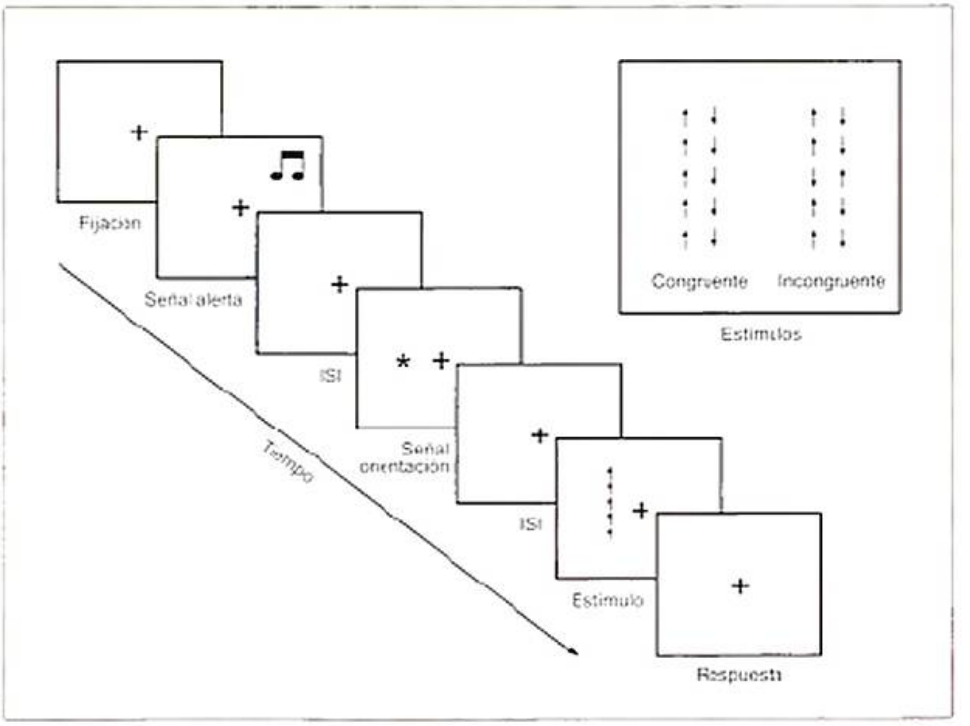


Figura 15-13. Ejemplo de un paradigma ANT (prueba de redes atencionales) en el que se mide la interacción de las redes atencionales de alerta, orientación y conflicto. ISI: intervalo entre estímulos (*Interstimulus interval*).

este trastorno aparece recogido dentro de los trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia. Se manifiesta en los primeros años de vida con la presencia de tres síntomas fundamentales: el *déficit de atención* (no presta atención y le cuesta mantenerla, no escucha, no sigue instrucciones, es descuidado, tiene dificultad para organizar las actividades, evita tareas de esfuerzo mental, pierde objetos, se distrae), *impulsividad* (se precipita en las respuestas, no guarda turnos, interrumpe a los demás) e *hiperactividad* (se mueve, corre y salta en exceso, abandona su asiento con frecuencia, presenta dificultad para jugar, habla en exceso, está la mayor parte del día en marcha). Los niños que sufren este trastorno parecen

presentar problemas atencionales generalizados, es decir, problemas para mantener la atención (alerta) y para su control (atención ejecutiva). Usando la tarea ANT con niños con TDAH y con niños que no muestran dicho trastorno, se ha mostrado que ambos grupos difieren significativamente en las funciones de alerta y atención ejecutiva. En concreto, los niños con TDAH muestran déficits en alerta, con un mayor número de errores de omisión, y en la atención ejecutiva, en términos de un menor tiempo de reacción pero un mayor número de errores de comisión. Además, los datos electrofisiológicos apoyan los datos conductuales anteriormente señalados. Como se ha mencionado anteriormente en el capítulo, la variación contingente negativa es un componente electrofisiológico relacionado con la preparación por señales de aviso. Se ha mostrado una reducción en la amplitud de la variación contingente negativa en niños con TDAH, comparados con niños que no muestran dicho problema. Asimismo, se ha observado una diferencia en el volumen cerebral entre personas con TDAH e individuos de control sanos, en ciertas áreas de la red de atención ejecutiva. En concreto, se ha visto que hay ciertas zonas como la corteza prefrontal derecha, el núcleo caudado y el cerebelo, que tienen un volumen menor en personas con TDAH que en personas sanas. Los estudios de neuroimagen han mostrado un déficit en la corteza frontal derecha y en los ganglios de la base, así como una hipoactivación de la corteza cingulada anterior en niños con este trastorno, y del área motora suplementaria y de la circunvolución temporal izquierda en adolescentes diagnosticados con TDAH. A su vez, también hay una gran cantidad de estudios que han usado el N200 para estudiar la disfunción en atención ejecutiva que parecen presentar los niños con este trastorno. Se ha observado que estos niños presentan un N200 reducido, en comparación con niños de control, al realizar tareas en las que hay que inhibir respuestas preponderantes. El problema de inhibición que presentan los niños con TDAH también se refleja en conductas impulsivas al realizar ciertas tareas de laboratorio en las que hay que inhibir respuestas dominantes, lo que se traduce en un mayor porcentaje de errores de comisión. Una vez cometido el error, los niños con TDAH presentan una negatividad asociada al error y una positividad asociada al error de menor amplitud que los niños sin dicho problema. Por lo tanto, si se toma la negatividad asociada al error (ERN) y la positividad asociada al error como índices cerebrales de la actividad de la red de atención ejecutiva (en concreto, de la corteza cingulada anterior), podría afirmarse que los niños con TDAH presentan un déficit a la hora de activar correctamente dicha red para hacer frente a los errores.

Por último, cabe señalar que el desarrollo normal de atención ejecutiva es especialmente importante durante la infancia, ya que los niños están aprendiendo a regular sus emociones y comportamientos adaptándose a contextos fuera del hogar, es decir, a contextos más sociales. Se ha observado que un menor control atencional en niños de 3 a 5 años de edad se relaciona positivamente con el desarrollo de problemas internalizantes (ansiedad y miedo) y externalizantes (hiperactividad, inatención, conducta antisocial) cuando los niños tienen entre 9 y 11 años. Además, en la adolescencia, dicha falta de control atencional se ha relacionado negativamente con la amabilidad, la popularidad, la cooperación y el rendimiento académico, y positivamente con conductas agresivas y rechazo por parte de los iguales. Además, los niños que muestran un bajo control atencional a los 3 años manifiestan conductas antisociales al llegar a la adultez temprana (21 años), que se reflejan en relaciones sociales pobres y altos niveles de conflicto interpersonal. Datos electrofisiológicos con niños y adultos normales también señalan la importancia del sistema de atención ejecutiva en la socialización. Por ejemplo, la capacidad de detectar un error es una habilidad necesaria para la monitorización de la conducta, y es de gran valor para la socialización. Diferentes estudios han relacionado la amplitud del ERN con la conducta social. Por ejemplo, se ha observado que una pobre sensibilidad social, ya sea en niños o en adultos, se asocia con una amplitud menor en la negatividad asociada del ERN, es decir, con una pobre eficacia de la red de atención ejecutiva para movilizar procesos de control cognitivo. Sin embargo, una mayor amplitud del ERN se relaciona con mayores puntuaciones en conductas empáticas. Por lo tanto, la existencia de una relación entre la eficacia de la red de atención ejecutiva (ERN) y la socialización sugiere que los individuos que son mejores supervisando sus acciones y manejando los mecanismos de control atencional son aquellos que alcanzan unos niveles óptimos de socialización.

> Los trastornos de la atención en niños suelen deberse a un anormal desarrollo de estructuras cerebrales importantes para la atención.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. Science 2007;315:1860-2.

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 2000;4:215-22.

Callejas A, Lupiáñez J, Tudela P. The three attentional networks: on their independence and interactions. Brain Cogn 2004;54:225-7.

Carpenter, RH. Contrast, probability, and saccadic latency: Evidence for independence of detection and decision. Current Biology 2004;14:1576-80.

Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. Neuron 1998; 21:761-73.

Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. Neuron 2008;58: 306-24.

Elsabbagh M, Volein A, Holmboe K, et al. Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation. J Child Psychol Psychiatry 2009;50:637-42.

Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of the attentional networks. J Cogn Neurosci 2002;14: 340-7.

Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science 2001;291:1560-3.

Hillyard SA, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:781-7.

Klein RM. Inhibition of return. Trends Cogn Sci 2000;4:138-47.

Lavie N. Perceptual load as a necessary condition for selective attention. J Exp Psychol Hum Percept Perform 1995;21:451-68.
López-Ramón MF, Chica AB, Bartolomeo P, Lupiañez J. Attentional orienting and awareness: evidence from a discrimination task. Conscious Cogn 2011;20:745-55.
Luck SJ, Hillyard SA. The operation of selective attention at multiple stages of processing: Evidence from human and monkey electrophysiology. En Gazzaniga MS, Ed. The New Cognitive Neurosciences. Cambridge, MA: MIT Press, 2000.
Mangun GR. Neural mechanisms of visual selective attention. Psychophysiology 1995;32:4-18.
Moore T, Fallah M. Control of eye movements and spatial attention. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:1273-6.
Norman DA, Bobrow DJ. On data-limited and resource-limited processes. Cognitive Psychology 1975;7:44-64.
Posner MI. Orienting of attention. Q J Exp Psychol 1980;32:3-25.
Raymond JE, Shapiro KL, Arnell KM. Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: An attentional blink? J Exp Psychol Hum Percept Perform 1992;18:849-60.
Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltá C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. Neuropsychologia 1987;25:31-40.
Rueda MR, Checa P, Rothbart MK. Attentional control as a base process underlying social emotional and academic development. Early Educ Dev 2010;21:744-64.
Santesso DL, Segalowitz SJ, Schmidt LA. ERP correlates of error monitoring in 10-year olds are related to socialization. Biol Psychol 2005;70:79-87.
Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau HB et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. Science 2005;5744:2226-8.
Treisman AM. Strategies and models of selective attention. Psychological Review 1969;76:282-99.
Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. J Neural Transm 2005;112:1417-30.

Revisiones

Bartolomeo P, Chokron S. Orienting of attention in left unilateral neglect. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:217-34.
Checa P, Rodríguez-Bailón R, Rueda MR. Neurocognitive and temperamental systems for self-regulation and early adolescents' social and academic outcomes. Mind, Brain and Education 2008;4(2):177-87.
Chica AB, Bartolomeo P, Lupiañez J. Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. Behavioural Brain Research 2013;237:107-23.
Driver J, Spence C. Crossmodal attention. Curr Opin Neurobiol 1998;8:245-53.
Lupiañez J, Klein RM, Bartolomeo P. Inhibition of return: twenty years after. Cogn Neuropsychol 2006;23:1003-14.
Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. Annual Review Neuroscience 2012;5:73-89.

Libros

Daffner KR, Searl MM. The dysexecutive syndromes. En: Goldenberg G, Miller BL, eds. Handbook of Clinical Neurology. New York: Elsevier, 2008.
Gazzaniga M. The new cognitive neurosciences III. Cambridge: MIT Press, 2004.
Green D, Swets JA. Signal detection theory. New York: Wiley, 1966.
James W. The principles of psychology. New York: H. Holt, 1890.
Kahneman D. Attention and Effort. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall; 1973. p.122-3.
Klein RM. On the control of visual orienting. En: Posner MI, ed. Cognitive neuroscience of attention. New York: Guilford Press; 2004. p. 29-44.
Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. 1980. Reprinted in the excellent M. Gazzaniga, Ed. Cognitive Neuroscience: A Reader. Oxford:Blackwell Publishers; 2000.
Posner MI. Chronometric explorations of mind. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1978.
Tudela P. Atención. En: Fernández-Trespalacios JL, Tudela P, eds. Atención y percepción. Madrid: Alhambra; 1992.

Neurobiología de los sistemas de aprendizaje y memoria

16

D. Adrover-Roig, E. Muñoz Marrón, I. Sánchez-Cubillo y R. Miranda García

Resumen conceptual

- ✓ El estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria se ha nutrido de un considerable número de trabajos, los cuales se han servido tanto de modelos de laboratorio con animales, como de estudios con humanos utilizando modernas técnicas de neuroimagen funcional.
- ✓ En el presente capítulo se ofrecerá una taxonomía de los procesos de aprendizaje y memoria adoptando diferentes criterios. El estudio del aprendizaje y la memoria bajo un criterio funcional nos permitirá entender qué es la memoria explícita y cuáles son las características de la memoria implícita, basándonos en la distinción de aquellos procesos sin acceso a la consciencia o implícitos y aquéllos de los que somos conscientes de su aprendizaje y recuerdo, o explícitos.
- ✓ El estudio del aprendizaje y memoria implícitos nos conducirá al análisis de los mecanismos fisiológicos del aprendizaje asociativo (hebbiano) y no asociativo (habituación y sensibilización), de las particularidades del aprendizaje perceptivo (*priming* o facilitación) y de los aprendizajes y memorias basados en el condicionamiento clásico e instrumental, para concluir analizando los mecanismos neuroanatómicos y funcionales del aprendizaje de destrezas o aprendizaje procedimental.
- ✓ Posteriormente, examinaremos los sistemas dedicados a los tipos del aprendizaje y memoria explícita de tipo episódico y semántico, para las cuales se detalla un modelo basado en un sistema anterior y en otro sistema posterior. De igual forma, profundizaremos en la diferenciación de los tipos de memoria que precisan de la actividad del hipocampo, en comparación con aquellos tipos de aprendizaje y memoria para los cuales ésta no resulta indispensable (memoria dependiente y no dependiente del hipocampo).
- ✓ Finalmente, abordaremos el estudio del aprendizaje y la memoria considerando un criterio temporal cuantitativo (memoria inmediata, a corto plazo y a largo plazo). En este sentido, se discutirá con detalle el papel tanto de la corteza prefrontal como de las regiones posteriores en los diferentes tipos de memoria inmediata o de trabajo.

Objetivos de aprendizaje

- Familiarizarse con las principales taxonomías de los sistemas de aprendizaje y memoria.
- Conocer los sustratos neuronales de la memoria visual, auditiva y somatosensorial.
- Aprender el papel del lóbulo temporal medial en la formación de nuevos recuerdos.
- Distinguir los sistemas neurales responsables de la memoria implícita y explícita.
- Aprender los procesos neurobiológicos involucrados en la memoria procedimental y la formación de hábitos.
- Estudiar la implicación de la corteza prefrontal en la dimensión temporal de la memoria.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

La investigación del aprendizaje y la memoria desde la neurociencia cognitiva ha revelado la existencia de múltiples sistemas, los cuales se pueden dividir en cuanto a categorías funcionales (p. ej., *declarativa* frente a *procedimental*), en cuanto a su sede neural (dependiente frente a no dependiente del *hipocampo*), o mediante la adopción de un criterio temporal cuantitativo (*inmediata*, a *corto plazo* y a *largo plazo*).

Actualmente, se sabe que varias regiones cerebrales desempeñan un papel diferencial en distintos tipos de memoria y en diversos estadios del proceso mnésico. Por ejemplo, el sistema neural del lóbulo temporal medial –compuesto por las corteza entorrinal, perirrinal, parahipocampal y el hipocampo– es crítico para la codificación y la consolidación del conjunto de memorias que son accesibles a la consciencia y que, por lo tanto, pueden explicitarse. Sin embargo, éste no es un sistema en el que se almacenan permanentemente dichas memorias y tampoco parece ser necesario para la codifica-

ción y consolidación de otro tipo de memorias, por ejemplo, el conocimiento acerca de cómo montar en bicicleta. Por lo tanto, como se ha comentado, se pueden dividir los sistemas de memoria tomando diferentes perspectivas. Según el criterio *categórico* se puede diferenciar entre *memoria explícita* (o declarativa-consciente) y *memoria implícita* (o no declarativa-inconsciente). Según el criterio *temporal* (cuantitativo), se puede distinguir entre memoria *inmediata* (que dura desde milisegundos a segundos), memoria *a corto plazo* (desde minutos hasta unas pocas horas) y memoria *a largo plazo* (a partir de 24 horas). De la conjunción de ambos criterios (temporal y categórico) surge la taxonomía ilustrada en la [illegible] tv. Material web. Animaciones y videos. Distribución de los sistemas de memoria).

Concepto actual de aprendizaje y memoria

El aprendizaje es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas mediante múltiples sistemas diferenciados anatómica y funcionalmente. El entorno modifica nuestro comportamiento, en tanto que es capaz de inducir cambios en nuestro sistema nervioso. Los mecanismos principales por los que las experiencias modifican la conducta se hallan íntimamente relacionados con el aprendizaje, ya que éste constituye el proceso por el cual se adquiere nueva información o conocimiento. Por su parte, la memoria constituye el mecanismo por el que este conocimiento es codificado, almacenado y, más tarde, recuperado.

Yevgeniy Nikolaievich Sokolov consideraba ya la memoria como la conservación de la información proporcionada por una señal tras la suspensión de la acción de dicha señal. Aleksander Romanovich Luria definió la memoria como el grabado, la retención y la reproducción de las huellas de la experiencia que permiten acumular información. A mediados de la década de 1980, Endel Tulving afirmaba que la memoria es la habilidad de los organismos para retener y usar la información adquirida, y a finales de la misma década, Larry R. Squire consideraba el proceso de aprendizaje como la adquisición de nueva información. Por otra parte, Bryan Kolb e Ian Q. Whishaw (2002) postulan que el aprendizaje es un cambio

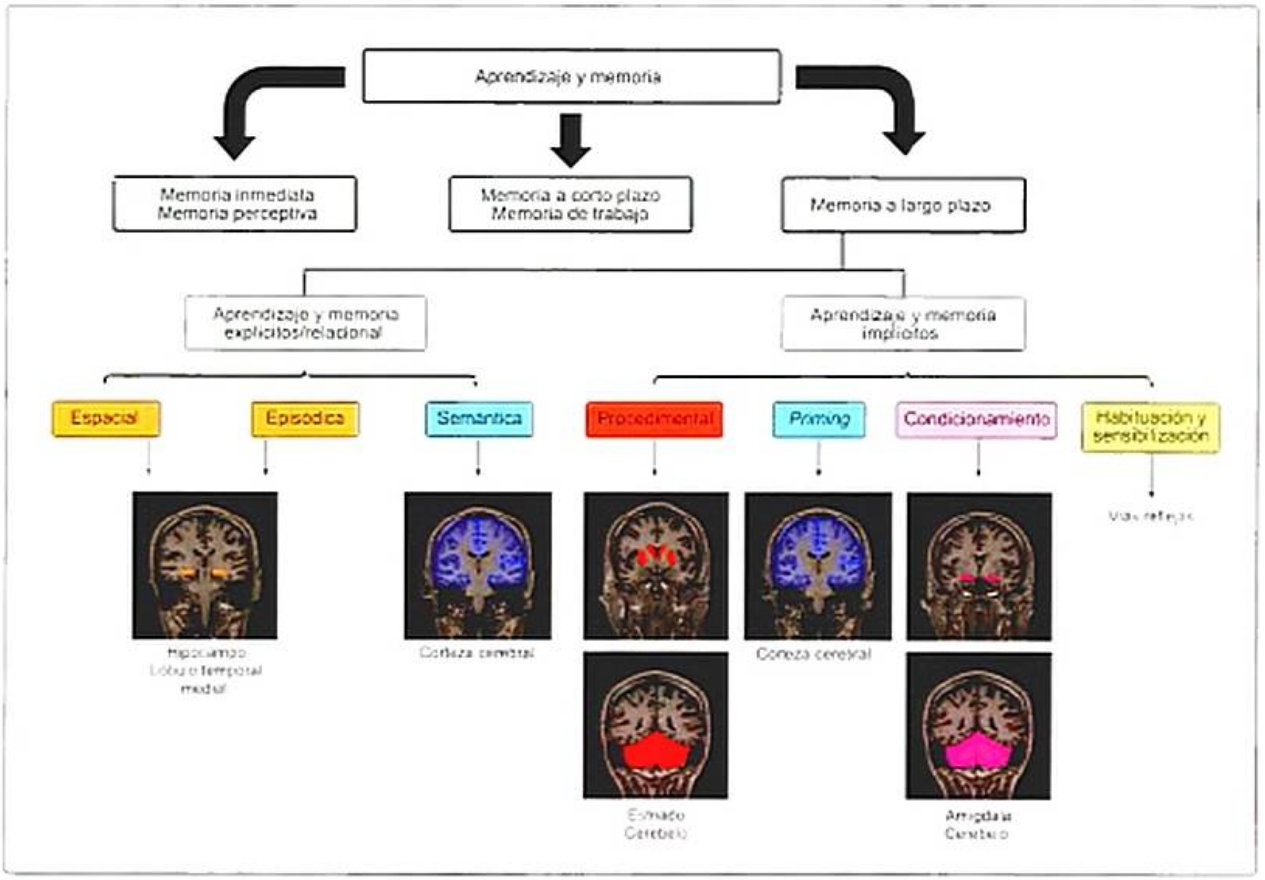


Figura 16-1. Clasificación del aprendizaje y la memoria. En este modelo, la memoria a largo plazo se divide en dos sistemas. El primero incluye a la memoria caracterizada por su recuperación consciente, denominada memoria declarativa o explícita. El otro sistema comprende diversas capacidades de aprendizaje y memoria inconscientes, y se denomina memoria no declarativa o implícita. La memoria explícita consiste en dos subsistemas: memoria de tipo episódico, la cual implica memorias de información sujeta a parámetros espaciotemporales, y memoria semántica, que consiste en hechos y conocimiento de tipo general. La memoria semántica es impersonal e independiente del contexto, mientras que la memoria episódica es personal. Ésta incluye el dónde y el cuándo los eventos ocurrieron, y se acompaña de un sentimiento de recuperación de episodios vividos de forma individual. Tanto la memoria episódica como la semántica dependen del lóbulo temporal medial y del diencéfalo. La memoria no declarativa o implícita incluye aprendizaje procedimental de habilidades y hábitos sensoriomotores y cognitivos, *priming*, aprendizaje por condicionamiento, habituación y sensibilización, todos ellos independientes del lóbulo temporal medial.

relativamente permanente en la conducta de un organismo como resultado de la experiencia. Bryan Kolb e Ian Q. Whishaw se refieren a la capacidad de recordar las experiencias previas, por lo cual, la memoria implica la fabricación de representaciones mentales, las que se denominan *huellas de memoria*. Se presupone que dichas huellas implican cambios estructurales y funcionales en el cerebro.

En definitiva, el proceso de aprendizaje y memoria conlleva una modificación asociada a la experiencia, que puede perdurar más o menos en el tiempo. En la actualidad, sabemos que ambos procesos implican una gran diversidad de estructuras cerebrales que son capaces de funcionar independientemente o en paralelo de forma cooperativa, sinérgica o competitiva.

Aprendizaje basado en la actividad asociativa de las neuronas: aprendizaje hebbiano

Tal como se ha señalado en el capítulo 1, la neurociencia cognitiva moderna debe mucho de su bagaje al psicólogo de origen canadiense, Donald O. Hebb. Hebb demostró que la coincidencia entre la actividad presináptica y postsináptica de las neuronas fortalece las interconexiones entre ellas, lo cual se conoce como el *principio de Hebb*. Bajo este principio se entiende que «la relación entre la neurona presináptica y la postsináptica se puede ver alterada si la neurona presináptica toma parte en repetidas ocasiones de la excitación de la neurona postsináptica» (p. 62).

Cuando el axón de la célula 1 está espacialmente cerca del axón de la célula 2 y, por lo tanto, puede contribuir a excitarla de forma repetida, la eficacia de la célula 1 para excitar o activar a la célula 2 aumenta sensiblemente. De tales concepciones se derivó la idea de que dos células que se hallan activas de forma simultánea tienden a asociarse, de forma que la activación de una de ellas facilita la activación de la otra. En consecuencia, si dos neuronas que activan una región determinada lo hacen al mismo tiempo, podrán establecer conexiones con neuronas intermedias comunes, por lo cual, su actividad irá indefectiblemente asociada. Es importante destacar que dicho patrón de comunicación neural simultánea es clave en los mecanismos fisiológicos asociados al aprendizaje y la memoria, como *la potenciación a largo plazo* (v. cap. 6, Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición), y resulta esencial para explicar formas de aprendizaje basadas en condicionamiento y aspectos del aprendizaje emocional (v. cap. 25, El cerebro emocional). Este mecanismo asociativo de la actividad neural como condición básica para la formación de memorias y aprendizajes conocido como *principio de Hebb* ha quedado resumido en la célebre expresión *neurons that fire together, wire together* («las neuronas que disparan juntas, se conectan entre sí»). En este sentido, un modelo general seguido por diversos autores se basa en la *hipótesis de la huella dual*, la cual trata de explicar el proceso de formación de memorias en dos pasos: en primer lugar, se daría un proceso breve mediante el cual la experiencia genera un patrón de activación que reverbera en los circuitos neurales que se han activado. Esta actividad reverberante mantiene la información en la memoria durante un lapso de tiempo breve. Si la reverberación alcanza un umbral determinado, se podría formar una huella de memoria a largo plazo.

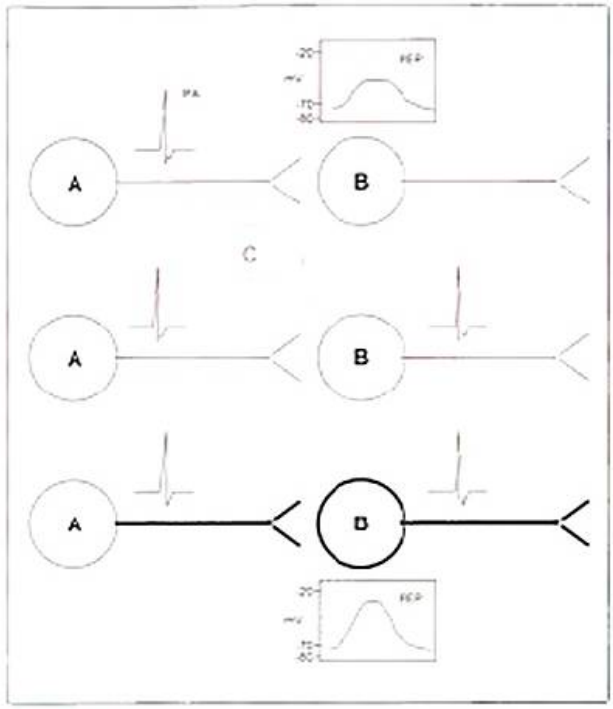


Figura 16-2. Reforzamiento sináptico según Hebb. En condiciones de estimulación normal, una neurona presináptica (A) genera un potencial excitatorio postsináptico (PEP) moderado sobre una neurona postsináptica (B) que resulta insuficiente para provocar la excitación de la neurona postsináptica. Sin embargo, si ambas neuronas (A y B) se hallan activas al mismo tiempo (están generando potenciales de acción simultáneamente), la conexión entre ambas se ve reforzada. Por lo general, una neurona adicional (C) puede participar concomitantemente con la neurona A en la despolarización de la neurona B, favoreciendo la excitación de ésta y el proceso de fortalecimiento sináptico. Una sinapsis fortalecida entre la neurona A y la neurona B implica que la neurona B responde de forma aumentada con un incremento en su despolarización (PEP) a la estimulación realizada por la neurona A, la cual pasa a ser capaz de provocar por sí misma la excitación de la neurona B; es decir, ante la estimulación realizada por la neurona A, la neurona B responde produciendo un potencial de acción (PA).

Puesto que las experiencias humanas no suelen codificarse en sinapsis individuales, Hebb acuñó el término que conocemos como *asambleas (o ensambles) neuronales (cell assemblies)*, que son grandes grupos de neuronas que trabajan al mismo tiempo, dado que se han activado de forma simultánea y mantienen conexiones recurrentes. Las asambleas neuronales permiten llegar a representaciones completas (recuerdos) a través de la activación de unos pocos elementos de la red neuronal (v. cap. 21, La red completa constituiría la sede del depósito de memorias distribuidas por un conjunto de neuronas y sus conexiones. Estímulos específicos activarían elementos concretos de la red, y las conexiones recurrentes entre los elementos de la red permitirían su activación y el acceso a la representación completa. Dicha actividad en red implica que células distantes del cerebro puedan trabajar juntas.

APRENDIZAJE Y MEMORIA IMPLÍCITOS

Tal como se explicará en el capítulo 25, el aprendizaje implícito engloba aquellas formas de aprendizaje que son independientes de la conciencia y de la integridad del lóbulo temporal medial (por ello, también suele denominarse aprendizaje no consciente y aprendizaje no hipocampo dependiente). Diariamente las personas realizan una serie de aprendizajes que son probablemente implícitos. Con frecuencia, llevan a cabo tareas que pueden enseñarse y aprenderse de forma fácil con el modelado (v. texto complementario siguiente) o la repetición. Por ejemplo, si en un contexto experimental se proporciona a los individuos de investigación un conjunto de estímulos generados teniendo presente una serie de reglas simples, pero sin que éstas sean comunicadas a los participantes, inconscientemente los individuos experimentales inferirán sus regularidades. Los niños aprenden el lenguaje sin etiquetar las palabras que escuchan como nombres, adjetivos o verbos (v. cap. 19). Ellos prestan atención a los sonidos del habla, aprendiendo de forma implícita las regularidades subyacentes. En muy pocas ocasiones se tiene conciencia de los patrones abstractos del mundo circundante (las progresiones armónicas de una sintonía, las regularidades de la gramática, las pinceladas en una obra de arte, etc.).

> El *modelado* es un proceso de aprendizaje *por observación* en el que la conducta de un individuo o un grupo de individuos actúa como estímulo para generar conductas semejantes en otros individuos que observan la actuación del modelo (o demostrador). Una gran parte del aprendizaje en los seres humanos consiste en un aprendizaje observacional por modelado.

El aprendizaje implícito es difícil de expresar verbalmente (por ello, también se denomina no declarativo), pero puede mostrarse conductualmente a través de pautas de acción. Su adquisición suele ser gradual y se aprende y perfecciona a través del modelado y la práctica. El aprendizaje implícito no depende de la voluntad del individuo, aunque en alguna de las fases del aprendizaje sea necesaria la intervención de procesos conscientes. La memoria implícita es más rígida y difícilmente modificable que la memoria explícita, y tiene un carácter más duradero que ésta, siendo más resistente a las alteraciones que cursan con déficit de memoria y al envejecimiento normal.

> Se puede agrupar el aprendizaje implícito en aprendizaje *no asociativo* (habituación y sensibilización), *priming* (o facilitación), aprendizaje *asociativo* (condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental) y aprendizaje y memoria *procedimentales*. El aprendizaje y la memoria implícitos residen en circuitos neuronales diferentes a los que subyacen a la memoria explícita y que son más antiguos desde un punto de vista filogenético, por lo que el daño en las estructuras relevantes para la memoria declarativa (hipocampo, corteza hipocampal, etc.) puede dejar intacta la capacidad de aprender de modo implícito.

Aprendizaje no asociativo: habituación y sensibilización

El aprendizaje no asociativo engloba las formas más sencillas de aprendizaje: la habituación y la sensibilización. Estas formas de aprendizaje se producen por la mera exposición a estímulos, sin que opere ningún proceso asociativo entre los propios estímulos o entre las acciones y sus consecuencias.

La habituación y la sensibilización modifican la intensidad de la respuesta ante determinados estímulos, aunque en sentido opuesto.

> La *habituación* consiste en la reducción de la magnitud de la respuesta conductual ante un estímulo, o conjunto de estímulos, generalmente inocuos, que se repiten con frecuencia en un breve periodo de tiempo.

Por ejemplo, imagine el lector que se encuentra en clase y salta la alarma de un coche en la calle. En los primeros momentos este hecho llamará su atención, pero si se mantiene en el tiempo, y el volumen permite seguir las explicaciones del profesor, dejará de prestar atención al sonido de la alarma y se centrará en atender al docente. La habituación es el aprendizaje que hace que la persona deje de sobrecogerse cuando oye ruidos intensos con los que ya está familiarizada.

> La *sensibilización* es el proceso que provoca que la respuesta a un estímulo, normalmente intenso, nocivo o que provoca miedo sea más intensa de lo normal, por haberse presentado anteriormente un estímulo que ha causado un sobresalto inicial.

Por ejemplo, uno va andando por un callejón oscuro; de repente oye un ruido extraño y se sobresalta porque piensa que puede haber alguien escondido que pretende robarle o hacerle daño; al final descubre que era un gato, pero al salir del callejón una persona le toca el hombro y le pregunta por la hora. En este caso, el sobresalto estará muy por encima de lo normal, ya que el miedo que la persona pasó en el callejón ante el ruido provocado por el gato la ha *sensibilizado*.

Aunque en ambos casos se trata de aprendizajes no asociativos, existen grandes diferencias entre los dos procesos. La habituación es específica tanto de los estímulos que la originaron como de la respuesta conductual que se vio reducida. Por el contrario, la sensibilización tiene un carácter inespecífico, es generalizable a una gran variedad de estímulos y respuestas. Además, la habituación se produce tras la exposición repetida al estímulo, mientras que la sensibilización ocurre tras la aparición única de un estímulo con un gran impacto emocional. Por último, ambos procesos difieren en su duración, ya que la habituación puede prolongarse en el tiempo y la sensibilización, normalmente, se limita a un corto periodo temporal.

Mecanismos fisiológicos de la habituación y la sensibilización

Gran parte del conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos implicados en la formación de aprendizajes simples como la habituación y sensibilización o el condicionamiento clásico derivan de experimentos realizados sobre el caracol marino *Aplysia californica*. La elección por parte de los investigadores de este modelo invertebrado radica en la simplicidad de su sistema nervioso. Con apenas 20.000 neuronas centrales y de gran tamaño, facilita la tarea de estudiar células individuales y seguir sus modificaciones durante el curso de la adquisición de nuevos aprendizajes y la consolidación de la memoria.

El sistema más estudiado en este invertebrado marino es el *reflejo de retirada de la branquia* (ver fig. 16-3). Este sistema puede verse modificado por diferentes formas de aprendizaje implícito no asociativo (como la sensibilización) o asociativo (como el condicionamiento clásico). Muchas de las características conductuales de estos aprendizajes en *Aplysia* aparecen igualmente en mamíferos, lo cual hace pensar en la existencia de mecanismos moleculares y sinápticos compartidos. Dicho paralelismo valida a su vez la utilización de este modelo invertebrado para esclarecer los mecanismos implicados en el aprendizaje y la memoria de mamíferos superiores (v. Material web. Animaciones y vídeos. Aprendizaje y memoria en *Aplysia*).

Como representa la figura 16-3, en la *Aplysia* el órgano respiratorio (branquia) se halla conectado con el sifón (tubo carnoso derivado del manto empleado para expulsar el exceso de agua marina) por un circuito relativamente sencillo que implica neuronas sensoriales que intervienen en el proceso de la estimulación del sifón y conectan con interneuronas que hacen de estación de paso para conducir la información sensitiva hasta las motoneuronas que controlan el movimiento de la

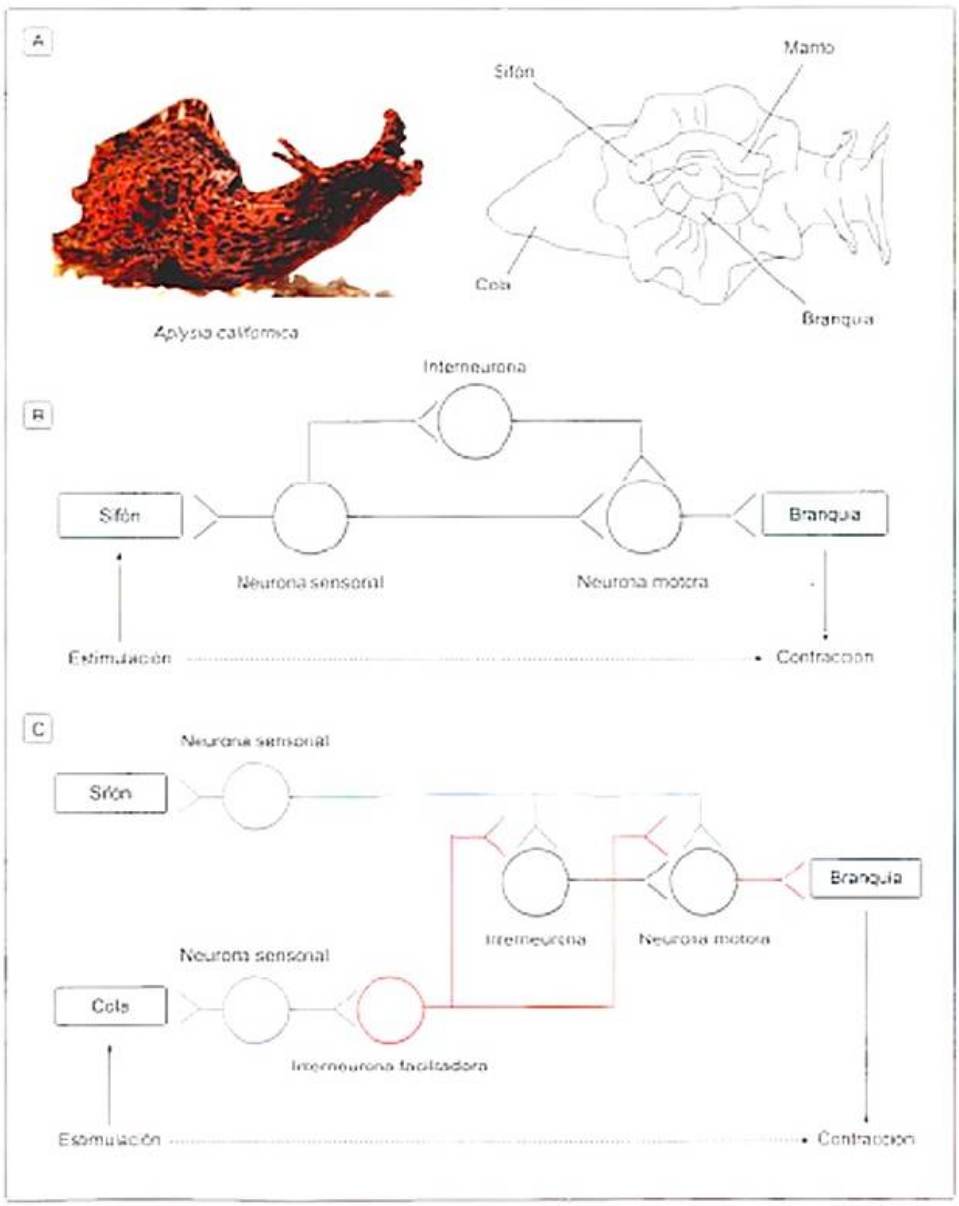


Figura 16-3. **A)** Anatomía básica de *Aplysia californica*. **B)** Esquema de la vía neural implicada en la habituación del reflejo de retirada de la branquia de *Aplysia*. **C)** Esquema de la vía neural implicada en la sensibilización del reflejo de retirada de la branquia de *Aplysia*.

branquia. Una breve estimulación táctil del sifón provoca la retracción refleja de la branquia. Si se presenta de forma repetida el mismo estímulo, la respuesta de retirada de la branquia disminuye, produciéndose una clara habituación. Por otro lado, el reflejo de retirada de la branquia puede volverse más intenso por un proceso de sensibilización. Toda vez que se experimenta que un estímulo es nocivo, se produce un aumento de las respuestas reflejas defensivas, que se pueden generalizar a otros estímulos inocuos o igualmente nocivos. Así, por ejemplo, para observar un incremento en la respuesta de contracción de la branquia basta con aplicar una descarga eléctrica en la cola de *Aplysia*, emparejada con una estimulación no nociva y moderada del sifón. Este aumento en la respuesta de contracción, inicialmente inducido por la estimulación nociva, se observará igualmente tras estimulaciones posteriores no nocivas del sifón (Fig. [illegible]). Tanto el aprendizaje por habituación (v. Material web. Animaciones y vídeos. Aprendizaje no asociativo [habituación] en el roedor), como por sensibilización se pueden prolongar en el tiempo durante varios minutos (aprendizaje *a corto plazo*) e incluso hasta varios días y semanas (aprendizaje *a largo plazo*) (v. Material web. Enlaces de interés. Competición entre la memoria motora a corto y a largo plazo).

La habituación y la sensibilización son altamente adaptativas, puesto que ayudan a organizar y dirigir la conducta de un modo eficaz. Permiten reducir las reacciones ante aquellos estímulos que son irrelevantes, a la vez que posibilitan aumentar la responsividad ante estímulos potencialmente peligrosos. Ambos mecanismos han sido estudiados desde la perspectiva de la ingesta de drogas o sustancias psicoactivas. Tal como veremos en el capítulo 21, la ingesta de sustancias puede conducir tanto a una habituación o *tolerancia* (reducción de la respuesta del organismo a la acción de una determinada sustancia, por lo que se precisan consumos progresivamente mayores para alcanzar los efectos reforzantes), como a una *sensibilización*. Con la sensibilización aumentan las propiedades reforzantes, motivacionales e incentivas de la droga y, por lo tanto, el «valor» de su consumo. La tolerancia y la sensibilización se han asociado al consumo de sustancias estimulantes como la cocaína o las anfetaminas, aunque también pueden producirlas los opiáceos como la heroína e, incluso, el alcohol. Ambos mecanismos dependen del patrón de consumo de la sustancia y por lo general se producen tras un consumo repetido e intermitente, que es el tipo de patrón de consumo habitual en los seres humanos. La tolerancia a algunos de los efectos de la droga puede coexistir con la sensibilización a otros de sus efectos, en función de los circuitos neuronales implicados en cada uno de ellos. Dicha coexistencia puede incluso exacerbar los efectos de las sustancias adictivas.

Los mecanismos fisiológicos asociados a la habituación y la sensibilización en la *Aplysia* fueron estudiados por el Premio Nobel Eric R. Kandel (v. texto complementario siguiente) y sus colaboradores. Por una parte, la *habituación* se asocia con una depresión de la actividad presináptica, e implica una reducción en la liberación de neurotransmisores (v. Depresión sináptica a corto plazo, en el cap. 6, para una explicación detallada de la depresión presináptica). Una breve estimulación de las neuronas sensitivas del sifón en la *Aplysia* produce potenciales postsinápticos excitatorios en las interneuronas y motoneuronas que controlan la actividad muscular de la branquia, ocasionando su contracción. Con la estimulación repetida del sifón, se reduce la entrada de Ca^{++} en los terminales presinápticos de las neuronas sensoriales. Dado que el Ca^{++} actúa como señal para desencadenar el proceso de exocitosis, la disminución de la concentración intracelular de Ca^{++} produce un decremento en la liberación de neurotransmisor, hecho que explicaría la reducción en la respuesta de retirada de la branquia [illegible].

> Eric Richard Kandel (1929) obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2000, junto a Arvid Carlsson y Paul Greengard, por sus descubrimientos relacionados con los mecanismos de señalización en el sistema nervioso.

Por otra parte, la *sensibilización* se asocia con un aumento de la transmisión sináptica por un mecanismo de facilitación heterosináptica.

La facilitación heterosináptica implica, por un lado, un aumento de la fuerza sináptica o fortalecimiento sináptico (facilitación) y, por otro lado, que el aumento en la respuesta a la excitación de una vía depende de la estimulación de una vía diferente (heterosináptica).

La estimulación aversiva de la cola de *Aplysia* activa un grupo de neuronas sensoriales que conectan con interneuronas serotoninérgicas facilitadoras de la actividad de las neuronas sensoriales del sifón, las cuales se hallan conectadas con las motoneuronas que regulan la contracción de la branquia. El incremento de la liberación de serotonina en las sinapsis axoaxónicas produce un aumento en la concentración del segundo mensajero adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en las neuronas sensoriales del sifón.

> **Segundos mensajeros.** Se denomina segundo mensajero a toda molécula producida por acción enzimática en el interior de la célula y que transmite una señal, iniciada por la activación de receptores en la superficie de la célula, dirigida a modificar la actividad de la célula, produciendo cambios en canales iónicos localizados en la membrana celular y/o desencadenando diversas cascadas de reacciones químicas intracelulares. El AMPc es un nucleótido cíclico que actúa como segundo mensajero tras ser producido por la activación del enzima adenilatociclasa. Esta enzima es activada por proteínas G acopladas a receptores de membrana, estimulando la conversión de la molécula energética adenosintrifosfato (ATP) en AMPc. El AMPc realiza su acción como segundo mensajero interactuando con otras proteínas como la proteína-cinasa dependiente de AMPc o proteína-cinasa A (PKA).

Entre los diversos efectos de la actividad fosforilante del AMPc, se encuentra el cierre de canales de K^+ que favorece la retención de iones K^+ en el terminal presináptico, aumentando la duración del potencial de acción. Finalmente, con el aumento del potencial de acción, se prolonga la apertura de

los canales de Ca^{2+}, provocando un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular, lo que facilita la liberación del neurotransmisor (fig. 16-11B).

> **Tipos de sinapsis.** Las sinapsis pueden clasificarse en función de su origen presináptico y de la diana postsináptica sobre la que se realiza el contacto. Aquellas cuyo origen presináptico sea un terminal axónico se denominarán axoaxónicas, axodendríticas, axoespinosas o axosomáticas, según que la sinapsis se realice sobre otro axón, un tallo dendrítico, una espina dendrítica o una porción de soma. Asimismo, en aquellos casos en los que una porción de soma hace de elemento presináptico generalmente se observan sinapsis somatoaxónicas o somatodendríticas. Finalmente, si el elemento presináptico es un tallo dendrítico, las sinapsis comúnmente observadas serán dendroaxónicas o dendrodendríticas (para más información, v. cap. 2, Neuronas, redes neuronales y comunicación neural).

Por otro lado, los investigadores Craig Bailey y Mary Chen demostraron que tanto la habituación como la sensibilización se hallan asociadas con cambios en la densidad sináptica. La habituación a largo plazo se relaciona con disminución del número de contactos sinápticos entre las células sensoriales y las motoneuronas, hecho que demuestra que la depresión o la ausencia de la función sináptica pueden determinar una pérdida selectiva de sinapsis. Por el contrario, la sensibilización a largo plazo se relaciona con un incremento del número de sinapsis. Ello sugiere que aumentos en la respuesta a la estimulación sináptica pueden estar determinados por la existencia de una mayor densidad de contactos sinápticos.

Aprendizaje y memoria perceptiva: *priming*

El *priming* es un tipo de aprendizaje implícito que facilita el procesamiento de un material específico al cual el individuo se ha expuesto anteriormente. Es decir, mejora el rendimiento en una tarea, ya sea en precisión, en velocidad, o en ambos, cuando se ha tenido una experiencia previa con estímulos relacionados de alguna manera con los presentados en la tarea que se debe desempeñar. Por lo tanto, el *priming* facilita la detección o la identificación de estímulos iguales o similares a los anteriormente presentados, debido únicamente a dicha presentación previa.

Este tipo de aprendizaje se forma y se evoca automáticamente, sin que sea necesaria la intervención de procesos conscientes. La percepción del entorno y de los estímulos que lo componen hace que se genere una huella mnésica de dicho entorno; posteriormente esta huella es activada por estímulos iguales o similares a los procesados, lo que hace que la información previa sea recuperada, facilitando el procesamiento tanto de información nueva como de la familiar. El *priming* ayuda a construir de manera inconsciente réplicas en el cerebro de los estímulos que se procesan, ya sea a nivel físico (*priming* perceptivo) o de significado (*priming* semántico).

El *priming* perceptivo refleja el procesamiento preciso de los aspectos perceptivos del estímulo, y es fácilmente observable en pruebas de memoria indirectas en las que el procesamiento de la información está guiado por las propiedades físicas del entorno y no por su significado. Este tipo de pruebas suele consistir en la presentación de una serie de estímulos de determinada modalidad o categoría (palabras, dibujos de objetos, fotografías de caras, etc.) para posteriormente volver a presentar dichos estímulos de forma muy breve o fragmentos de dichos estímulos y comprobar la eficacia de los individuos en la detección de los ítems en esta segunda exposición. Un claro ejemplo es la tarea de Gollins (*Gollins partial picture task*), en la cual los individuos deben identificar objetos cotidianos que aparecen representados en figuras progresivamente menos degradadas (fig. 16-12). La primera figura que se muestra es la más incompleta; si la persona no es capaz de identificar el objeto, se presenta la siguiente, y así sucesivamente, hasta que logra identificarlo. Tras una tarea distractora, se vuelve a repetir la tarea. Esta vez, el individuo es capaz de identificar las figuras cuando son presentadas mucho más incompletas que en la primera serie. Además, esta mejora se aprecia incluso en pacientes amnésicos, quienes no recuerdan explícitamente haber realizado la primera fase de la prueba.

Otro procedimiento paradigmático en el estudio del *priming* perceptivo son las pruebas en las que se deben completar palabras (*word-stem completion test*). Los individuos deben leer una lista de palabras; posteriormente se les presenta un listado con únicamente las tres primeras letras de una palabra, la cual deben completar. Estas tres letras pueden formar varias palabras diferentes, pero los individuos presentan una tendencia a completarlas con una palabra de la lista leída previamente. Por ejemplo, las letras *C-A-S* pueden dar lugar a las palabras *casa*, *casado* o *casilla*, pero si la palabra *casalel* se encontraba en el listado inicial, será más probable que las letras *C-A-S* sean completadas hasta formar la palabra *casalel*.

Por otra parte, el *priming* semántico se pone de manifiesto en tareas de memoria, también indirectas, en las cuales es necesario llevar a cabo un procesamiento conceptual de los estímulos, es decir, teniendo en cuenta la organización semántica de éstos y sin que tengan una especial relevancia sus características físicas. Por ejemplo, si una persona lee una lista de palabras en la que se incluye la palabra *lirón*, ésta provocará el efecto de *priming* semántico sobre el procesamiento posterior de la palabra *tigre*, al pertenecer ambas a la misma categoría semántica.

Ambos tipos de *priming* permiten formar memorias tras una única exposición al estímulo la cual, además, puede generalizarse a otros estímulos similares. Este aprendizaje tiene un carácter automático y es muy efectivo y duradero, haciendo más rápida y precisa la percepción y la comprensión de determinados estímulos. Aunque el *priming* es más eficaz cuando los estímulos presentados en ambas ocasiones son de la misma modalidad sensorial, también se produce *priming* cuando los estímulos pertenecen a modalidades diferentes.

> El aprendizaje por *priming* genera cambios en la actividad de la neocorteza, siendo independiente del lóbulo temporal medial.

La intervención de diferentes áreas corticales en el *priming* depende del tipo de estímulos con los cuales se esté gene-

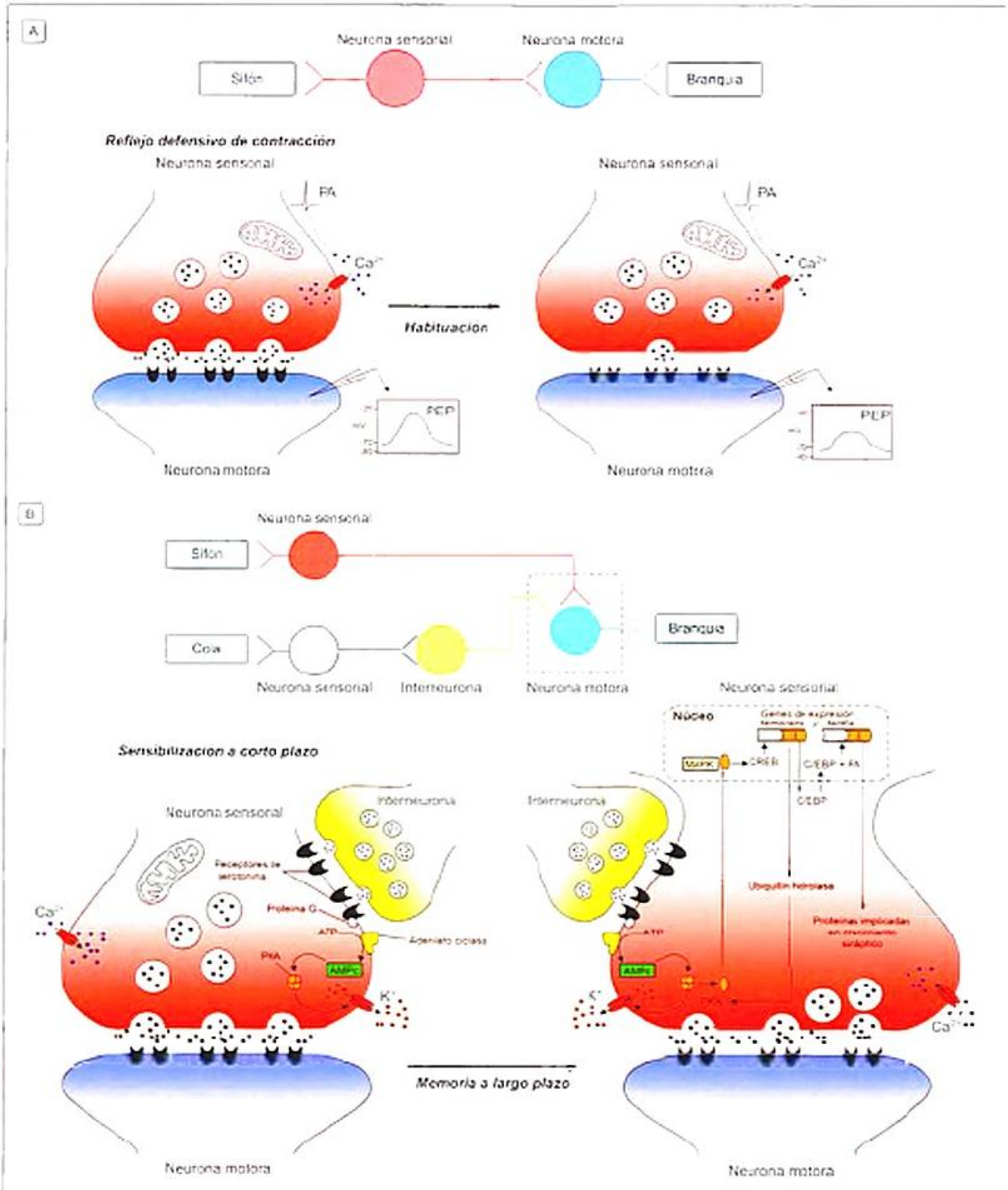


Figura 16-4. **A)** Habituación y *Aplysia*. Modificaciones sinápticas asociadas a la habituación de la respuesta refleja defensiva de retirada de la branquia en *Aplysia*. La estimulación repetitiva se asocia con una disminución del influjo de Ca^{2+} hacia el interior de la neurona sensorial, que determina una reducción en la liberación presináptica de neurotransmisor y en la respuesta postsináptica (potencial postsináptico excitatorio, PEP) de la neurona motora postsináptica. **B)** Sensibilización y *Aplysia*. Modificaciones sinápticas asociadas a la sensibilización a corto y largo plazo de la respuesta defensiva de retirada de la branquia en *Aplysia*. La estimulación de la neurona sensorial por una interneurona serotoninérgica produce cambios en la actividad de proteínas-cinasas que modifican la actividad de canales de K^+, aumentando la despolarización de la neurona presináptica y la liberación de neurotransmisor sobre la neurona motora. A largo plazo, la actividad persistente de proteínas-cinasas tiene efectos sobre la expresión de genes asociados con crecimiento sináptico. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ATP: adenosintrifosfato; C/EBP: gen de respuesta inmediata; CREB: proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc; FA: factor activador; MAPK: proteína-cinasa activada por mitógeno; PA: potencial de acción; PKA: proteína-cinasa A.

Figura 16-5. Tarea de Gollins.

rando, como lo han puesto de manifiesto diferentes investigaciones llevadas a cabo con diferentes tipos de *priming* y con distinto material estimular. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen han mostrado que el *priming* produce bien un aumento (ante estímulos nuevos), bien una disminución (ante estímulos familiares) de la actividad neural de la región implicada en el procesamiento de los estímulos presentados. Esta disminución de la actividad cerebral ante estímulos familiares puede deberse al hecho de que la nueva entrada de información enriquece la representación creada en la neocorteza la primera vez que se procesó la información, lo que haría que se active sólo un grupo selectivo de neuronas más reducido, pero más eficaz funcionalmente. Por el contrario, cuando no existe una representación previa de la información entrante en la neocorteza, la actividad neural en la región implicada en el procesamiento es más alta, ya que no se produce una activación selectiva eficaz.

> La activación cerebral en el *priming* semántico involucra regiones diferentes a las del *priming* perceptivo.

Por ejemplo, en una tarea de identificación de palabras a partir de la presentación de un fragmento de éstas (tarea típicamente empleada para la evaluación del *priming* semántico), se ha observado que son las regiones cerebrales posteriores las que se encuentran más implicadas. Más concretamente, se produce una activación occipitotemporal cuando los estímulos son presentados visualmente e infratemporal si la presentación es auditiva.

En una tarea de clasificación semántica en la que se deben clasificar los estímulos en función de su relación semántica con otros, se ha comprobado que se produce una activación de la corteza temporal anterior izquierda. En tareas de carácter más conceptual (que reflejan lo que algunos autores denominan *priming* conceptual), en las que se deben juzgar aspectos conceptuales del estímulo, como decidir si una palabra es abstracta o no, es la corteza prefrontal inferior izquierda la que tiene una mayor implicación. En esta región, al igual que en las áreas implicadas en el *priming* perceptivo, se observa el mismo patrón de activación-desactivación descrito anteriormente.

Aprendizaje asociativo: condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental

Una forma más compleja de aprendizaje es aquella que requiere el establecimiento de una asociación entre dos estímulos o entre la respuesta emitida ante un estímulo y las consecuencias de dicha respuesta. El primer caso es el denominado *condicionamiento clásico*, y el segundo es conocido como *condicionamiento instrumental* u *operante*.

En el *condicionamiento clásico* se produce la asociación entre un estímulo inicialmente neutro (EN) y un estímulo incondicionado (EI), el cual es capaz por sí solo de desencadenar una respuesta determinada (respuesta incondicionada, RI). La presentación conjunta y repetida de ambos tipos de estímulos provoca la asociación entre el EN y el EI. Inicialmente, tan sólo el EI provoca la RI, pero tras el condicionamiento clásico, el EN llega a provocar la RI, por lo que el EN se convierte en estímulo condicionado (EC), y la RI se transforma en respuesta condicionada (RC). Ivan Pavlov, fisiólogo ruso y Premio Nobel, es la figura más importante en el estudio del condicionamiento clásico. En sus experimentos con perros demostró que estos eran capaces de asociar el sonido de un metrónomo (inicialmente EN) con la presentación de comida (EI) tras la presentación conjunta (ya fuera simultánea o secuencialmente) de ambos en numerosas ocasiones. La salivación del perro ante la mera presencia de la comida (EI) sería la RI. Tras el condicionamiento, al oír el metrónomo (inicialmente EN, ahora EC), sin necesidad de que la comida estuviera presente, el perro salivaba (produ-

cia la RC). Por lo tanto, en este caso la comida es el estímulo incondicionado (EI), puesto que la salivación se produce ante su mera presencia, siendo la salivación la respuesta incondicionada (RI). El sonido del metrónomo es el EC, inicialmente neutro, pero que por asociación con la comida o EI, acaba provocando la misma respuesta, es decir, la salivación, que en este caso es la respuesta condicionada (RC) (v. Material web. Animaciones y vídeos. Experimentos de Pavlov).

El *condicionamiento palpebral* es uno de los diseños experimentales más empleados para estudiar las bases neurales del condicionamiento. En este caso, el EI consiste en una ráfaga de aire dirigida al ojo, lo que hace que se produzca la respuesta de parpadeo (RI) del individuo. El EI puede presentarse bien después de la aparición del EC (un sonido) pero terminando ambos al mismo tiempo (condicionamiento de retraso/demora) *(delay conditioning)*, o tras la finalización del EC (condicionamiento marcado/de huella) *(trace conditioning)* (Fig. 16-6). La distinción entre estos dos tipos de procedimientos no es irrelevante, ya que son diferentes áreas cerebrales las que subyacen a ambos procesos.

Tanto mediante estudios experimentales lesionales como con técnicas de neuroimagen se ha puesto de manifiesto que es el cerebelo la estructura principal en el condicionamiento de demora (Fig. 16-7), mientras que en el condicionamiento de huella, además de la implicación del cerebelo, es fundamental la participación de la formación hipocampal, la cual sustenta la relación temporal entre el EC y el EI.

La implicación del hipocampo en el condicionamiento de huella parece explicarse por el hecho de que es necesario que exista una huella mnésica del sonido (EC), ya que cuando se presenta el EI, el EC ya ha desaparecido; por el contrario, en el caso del condicionamiento de demora, ambos estímulos están presentes al mismo tiempo.

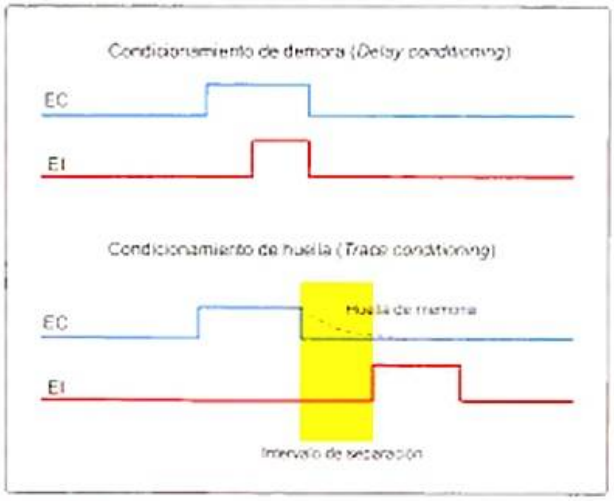


Figura 16-6. Representación de los diseños experimentales de condicionamiento clásico de demora y de huella. EC: estímulo condicionado; EI: estímulo incondicionado.

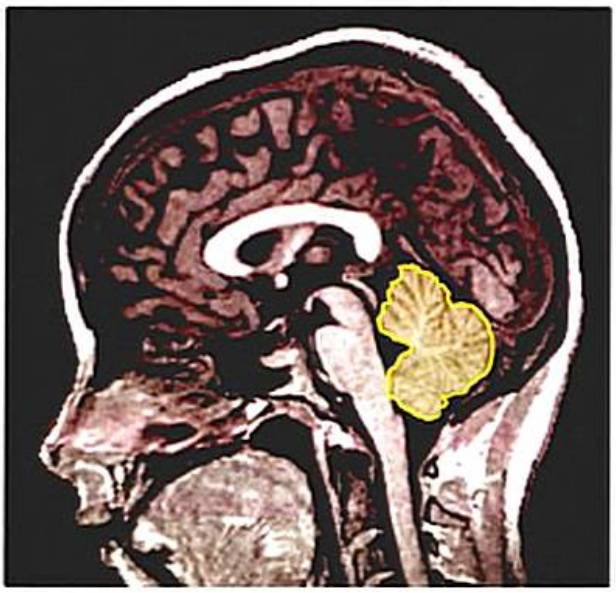


Figura 16-7. El cerebelo, estructura cerebral en la cual subyace el condicionamiento clásico.

Como se comentó en el capítulo 3, en la formación hipocampal se pueden distinguir tres zonas claramente diferenciadas (la circunvolución dentada, el hipocampo propiamente dicho y el subículo). El hipocampo propiamente dicho y sus diferentes regiones se abrevian con las siglas CA, que provienen del término asta de Ammon *(cornu ammonis)*.

El *condicionamiento instrumental* o operante, cuyo máximo representante fue el conductista norteamericano Burrhus Frederic Skinner, es un tipo de aprendizaje en el que la consecuencia de una respuesta dada por el individuo determina la probabilidad de que dicha respuesta vuelva a producirse (v. Material web. Animaciones y vídeos. Experimentos de Skinner). En este caso, la asociación se produce entre una acción y sus consecuencias y no entre dos estímulos como en el caso del condicionamiento pavloviano. Skinner llevó a cabo sus investigaciones sobre el condicionamiento instrumental fundamentalmente con palomas (también con ratas) y estudió su capacidad de aprendizaje en la llamada *caja de Skinner* (Fig. 16-8).

La caja de Skinner dispone de una palanca que, al ser presionada, hace que aparezca comida en el comedero situado junto a ella. El animal (inicialmente privado de comida y, por lo tanto, hambriento) aprende que, al pulsar la palanca tiene comida disponible, lo que hace que la tasa de presión de la palanca sea mucho más elevada que si no existiera la recompensa de la comida. Así, la comida estaría actuando como un reforzador de la conducta de presionar la palanca (v. cap. 21). Una vez que el animal ha aprendido esta asociación entre la respuesta de presionar la palanca y la obtención de un reforzador, es posible modificar su conducta. Por ejemplo, si de forma sostenida no se vuelve a presentar el reforzador, la tasa de disparo de presión de la palanca se verá reducida, llegando hasta la eliminación o extinción de la conducta.

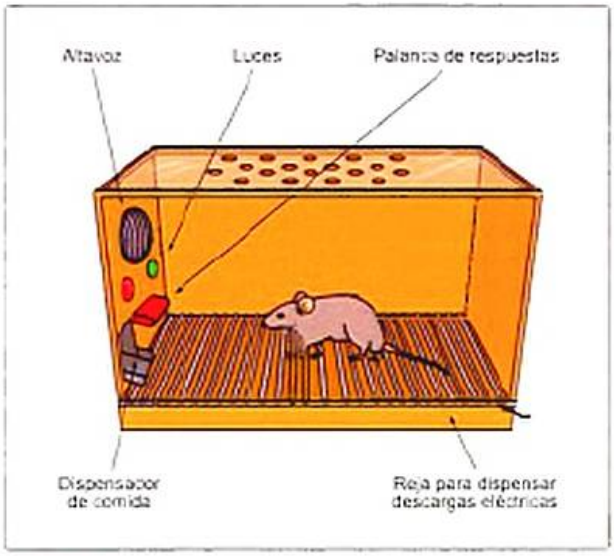


Figura 16-8. Representación gráfica de una caja de Skinner.

En general, el condicionamiento instrumental permite aumentar la probabilidad de que aparezca una determinada respuesta cuando va seguida de un reforzador, o disminuirla si se elimina el reforzador o si va seguida de un castigo. Asimismo, diferentes estructuras cerebrales sustentan este tipo de condicionamiento, siendo el cuerpo estriado una de las más relevantes.

Diferentes investigaciones han demostrado que tanto la asociación entre la conducta y sus consecuencias como el establecimiento de la relación causal entre ambas dependen de la actividad del estriado dorsomedial (que incluye el núcleo caudado y el putamen; fig. 16-9). Además de estas estructuras, también están implicados en este tipo de aprendizaje los circuitos corticoestriatotalamocorticales, dentro de los cuales la corteza prefrontal desempeña un papel muy relevante. Esta implicación prefrontal es lógica, ya que es precisamente la corteza prefrontal la que orienta y dirige la conducta hacia los objetivos. En el caso del condicionamiento instrumental, la función de la corteza prefrontal facilita la automatización de las acciones en función de las consecuencias que ya se han vivido, de modo que al encontrarse la persona de nuevo ante la situación vivida o ante una situación similar no agote recursos razonando sobre cómo debería actuar, puesto que ya tiene una respuesta automatizada ante ella.

En el capítulo 25 se estudiará el condicionamiento del miedo, un tipo de aprendizaje cuya adquisición y expresión es altamente dependiente de la amígdala, y que ha permitido profundizar en el conocimiento de las bases neurales del aprendizaje por condicionamiento y del procesamiento de la información emocional.

Aprendizaje y memoria procedimentales

El aprendizaje procedimental hace referencia a la adquisición de destrezas, repertorios conductuales o procedimientos

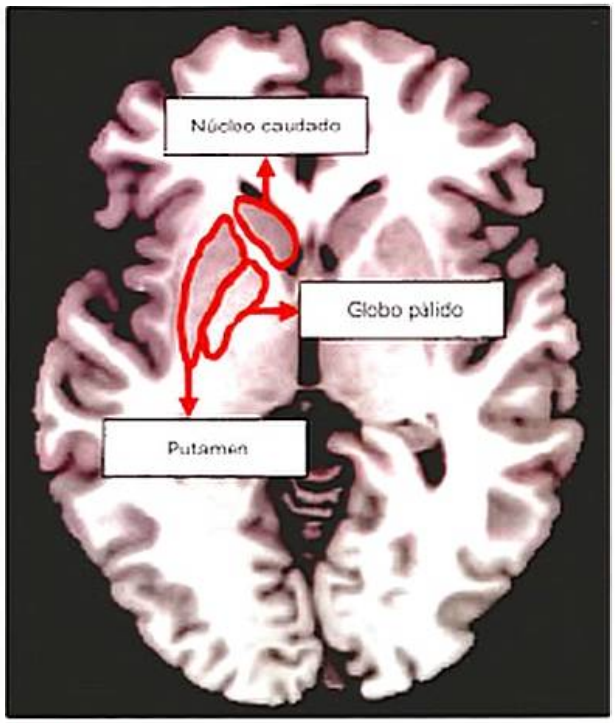


Figura 16-9. Estructuras cerebrales que forman los ganglios basales; entre ellas, el núcleo caudado y el putamen forman el estriado, implicado en el condicionamiento instrumental y en el aprendizaje y la memoria procedimentales.

con un alto componente motor. La memoria procedimental es la memoria de cómo se hacen las cosas y, gracias a ella, uno es capaz de aprender cómo se monta en bicicleta, cómo se conduce un coche, cómo se hace una cama o cómo se prepara un té.

Los procedimientos o repertorios conductuales son adquiridos fundamentalmente a través de la ejecución repetida acompañada de una adecuada retroalimentación, por lo que su aprendizaje suele ser lento y gradual. Si la práctica va acompañada de instrucciones adecuadas o de la observación y la imitación de un modelo, la adquisición de destrezas se potencia en gran medida. Existen diferentes variables que influyen en el aprendizaje procedimental, como la cantidad de tiempo empleado en practicar los repertorios, el tipo de entrenamiento realizado, las instrucciones recibidas o la presencia de modelos, entre otras, las cuales modulan la velocidad y la precisión del aprendizaje. En cualquier caso, las primeras veces que se realiza una acción, es decir, en los primeros ensayos de práctica, la mejora en la ejecución aumenta de manera exponencial para posteriormente enlentecerse a medida que va aumentando el número de ensayos. Es decir, se aprende mucho más rápido al comienzo de la práctica de un procedimiento, siendo más lento el perfeccionamiento de éste. Ésta es la denominada *ley de la práctica*.

Al iniciar el aprendizaje de un procedimiento nuevo existe un gran componente explícito, declarativo, pero éste va disminuyendo a medida que se va automatizando el proceso. Respecto a la participación de los circuitos cerebrales relevantes, el proceso de automatización progresiva va ligado a una disminución en la participación de áreas corticales, especialmente prefrontales, dando paso a un mayor control subcortical de los

procedimientos. Por ejemplo, cuando se está aprendiendo a conducir, la corteza prefrontal evalúa constantemente la ejecución, con el fin de poder ir adaptándola y mejorándola en función de los errores detectados. Según se va consolidando el aprendizaje, esta área cerebral irá disminuyendo su activación, dejando que el cerebelo y los ganglios basales tomen un papel más activo, sin tanta supervisión cortical.

Para llevar a cabo cualquier acto motor es necesario que la corteza prefrontal ejerza su función planificadora, seleccionando la estrategia más adecuada para poner en marcha un movimiento determinado y decidir el momento de inicio de éste en función de la información que posee sobre la situación actual y las situaciones anteriormente vividas, decidiendo así cuál es la mejor estrategia que se ha de seguir. Por su parte, la corteza premotora elabora el plan motor, estableciendo la secuencia adecuada de movimientos que se deben seguir para realizar la conducta.

Una vez desencadenado el acto motor, la corteza prefrontal va recibiendo retroalimentación acerca de la adecuación del desarrollo del programa motor. Esta función de monitorización prefrontal del desarrollo de la acción permite ir corrigiendo los posibles errores en la ejecución motora y conduce a la elaboración de conductas finas y bien articuladas conforme a las circunstancias contextuales.

> ¡ Dentro de las áreas cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria procedimentales, las conexiones corticoestriatocorticales y corticocerebelocorticales desempeñan un papel determinante.

El cuerpo estriado es una estructura cerebral clave para el aprendizaje motor, puesto que recibe aferencias de la corteza frontal y parietal y envía eferencias a los núcleos del tálamo y a las áreas corticales implicadas en el movimiento. Además del estriado, el cerebelo es fundamental para el aprendizaje motor. Ambas estructuras son consideradas los centros moduladores del control motor: controlan y modulan la actividad motora que se inicia en la corteza, facilitando los movimientos voluntarios desde su planificación hasta su finalización, pasando por la ejecución y la coordinación (v. cap. 14).

Existe una gran evidencia empírica, tanto en animales como en seres humanos, de la implicación del estriado en la memoria procedimental y, por lo tanto, en la formación de hábitos de comportamiento (*rule-based memory*). En seres humanos, los estudios con pacientes neurológicos con daño en el cuerpo estriado son los que han proporcionado más información acerca de las funciones de las diferentes áreas cerebrales asociadas con la formación de hábitos.

En general, los pacientes que han sufrido lesiones que afectan al estriado muestran alteraciones en la memoria procedimental, permaneciendo inalterada la memoria declarativa, lo cual confirma que la memoria procedimental se apoya circuitos cerebrales diferentes a los de la memoria explícita.

Por su parte, el cerebelo desempeña un papel crítico en el aprendizaje y la ejecución de hábitos motores. Su función principal es la coordinación del movimiento y el aprendizaje motor. Estudios con animales han demostrado que tras el entrenamiento para desarrollar habilidades motoras complejas, se evidencian modificaciones cerebelosas de carácter morfológico, hallazgos que están en la misma línea que los resultados encontrados con técnicas de neuroimagen funcional que ponen de manifiesto modificaciones de la actividad del cerebelo durante el aprendizaje de destrezas motoras (p. ej., tareas de dibujo, aprendizaje de secuencias motoras, etc.) (Recuadro IV-1). Igual que en el caso de las lesiones en los ganglios basales, pacientes con lesiones cerebelosas muestran un acusado deterioro en el aprendizaje procedimental.

> Algunas enfermedades neurodegenerativas que conllevan un deterioro de la función del cuerpo estriado han aportado datos valiosos en relación a la formación de hábitos. En este sentido, la enfermedad de Huntington afecta de modo especial a las neuronas del estriado, y las personas que la sufren muestran grandes dificultades a la hora de aprender conductas motoras asociadas con un estímulo, lo que pone de manifiesto la importancia de dicha estructura en el aprendizaje procedimental y en la adquisición de hábitos. Otras enfermedades neurodegenerativas que afectan al estriado también han proporcionado un volumen de evidencias esclarecedoras.
>
> La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo crónico causado por la destrucción de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra. Dicha destrucción provoca la pérdida de células que sintetizan el neurotransmisor dopamina, crucial tanto para el control del movimiento como en los sistemas de aprendizaje procedimental y los sistemas de refuerzo (para más información ver los capítulos 14 y 21).

> ¡ Estos dos sistemas moduladores del movimiento, que involucran a los ganglios basales y al cerebelo, subyacen tanto al aprendizaje como al recuerdo de las destrezas motoras, aunque no tienen la misma implicación durante todo el proceso de adquisición y mejora de una nueva destreza. Cuando se aprende, las áreas cerebrales que se activan son el cerebelo, la corteza cingulada anterior y las áreas premotoras, pero su participación es menor según se va mejorando y automatizando la ejecución de la tarea. Por el contrario, la activación de los ganglios basales, del área motora suplementaria y de la corteza prefrontal ventrolateral permanece a lo largo de todo el proceso de aprendizaje, y estas zonas están involucradas en la adaptación motora.

APRENDIZAJE Y MEMORIA EXPLÍCITOS

El aprendizaje y la memoria explícitos hacen referencia al conocimiento general y personal que cada persona posee. Este conocimiento está formado por contenidos adquiridos de manera consciente que pueden ser fácilmente expresados y evaluados en seres humanos mediante el lenguaje, por lo que

Recuadro 16-1. Evaluación del aprendizaje procedimental

Entre las tareas clásicas que se han diseñado para la valoración de las habilidades procedimentales se encuentran las siguientes:

- **Tareas de dibujo en espejo:** En esta tarea se valora la capacidad para aprender una habilidad motora específica, la cual requiere una gran coordinación óculo-manual. El objetivo es que el participante sea capaz de repasar el contorno de una estrella, pero las referencias visuales de las que dispone son el reflejo de dicha imagen en un espejo (véase Fig. 16-10). Al principio se cometen muchos errores, pero progresivamente aprendemos el control visual de los movimientos manuales a través del espejo. Mediante la repetición, el número de errores en una ejecución normal se va reduciendo progresivamente. Se ha comprobado como participantes con Alzheimer que no son capaces de recordar la tarea, ni tan siquiera las instrucciones para realizarla mejoran su ejecución y mantienen dicha mejora a largo plazo.
- **Tareas de escritura en espejo:** Similar a la tarea anterior, el objetivo de la actividad consiste en la escritura de palabras, siendo el único *feedback* recibido acerca de la ejecución el reflejo en un espejo de las letras que se van escribiendo, las cuales aparecen rotadas. Al igual que en la tarea anterior, las habilidades de ejecución van mejorando progresivamente.
- **Tarea de persecución rotatoria:** En este caso, la tarea se compone de un plato giradiscos, con un punto de metal en él y una varilla metálica. El objetivo consiste en intentar situar la varilla de metal en el punto durante la mayor cantidad de tiempo posible, teniendo en cuenta que la pieza giratoria realiza un movimiento circular que es necesario seguir (véase Fig. 16-11).

Figura 16-10. Tarea de dibujo en espejo.

Figura 16-11. Tarea de persecución rotatoria.

a esta memoria también se la denomina memoria declarativa. Se trata de memorias que el individuo se da cuenta que tiene y cuya existencia y contenido puede declarar. ¿Qué es un caballo?, ¿cuál es la capital de China?, ¿qué hice el domingo pasado? o ¿cómo fue el día de mi boda? son ejemplos de conocimientos declarativos.

A su vez, la memoria explícita puede dividirse en dos categorías: la *memoria semántica*, que incluye información de carácter general desligada del contexto (como saber que un caballo es un mamífero perisodáctilo), y la *memoria episódica*, que está sujeta a parámetros espaciotemporales (como el recuerdo de lo que hice el domingo pasado o el día de mi boda). Por lo tanto, *el aprendizaje episódico* se refiere a la capacidad de adquisición de información que tiene un origen específico temporal o que queda relacionada con circunstancias de la vida de una persona (memoria autobiográfica).

La información episódica depende del contexto en el que se ha adquirido, del tiempo, el espacio o las relaciones con otras personas y con otras circunstancias. Las memorias formadas mediante este tipo de aprendizaje son recordadas de manera consciente, de tal forma que parece que se es capaz de volver a experimentarlas. Se trata de un tipo de aprendizaje muy susceptible al olvido.

> La memoria autobiográfica es el conjunto de representaciones mentales de sucesos generales o específicos y de vivencias personales.

Por su parte, el *aprendizaje semántico* se refiere a la capacidad de adquisición de la información que implica hechos sobre el mundo, sobre nosotros mismos y sobre el conocimiento que compartimos con una comunidad. Este tipo de información es relativamente independiente del contexto temporal y espacial en el que ha sido adquirida. No se organiza en torno a un período temporal específico y resulta menos susceptible al olvido que la información episódica. Las memorias formadas mediante este tipo de aprendizaje proporcionan una sensación de conocimiento más que un recuerdo consciente de una información específica o de una vivencia.

Memoria relacional dependiente del hipocampo

La memoria explícita se deriva del aprendizaje de gran cantidad de información de muy diversa índole, la cual puede ser adquirida de manera muy rápida, incluso a partir de una única experiencia, sobre todo si ésta tiene una alta

carga emocional (v. cap. 25), o de forma gradual. La representación de la información de la memoria explícita es abstracta y posee un alto grado de flexibilidad, por lo que puede expresarse en situaciones y de maneras que guardan diferencias con las condiciones de aprendizaje. Fue Endel Tulving, en 1972, quien estableció por primera vez la distinción entre memoria episódica y memoria semántica (Tabla 16-1), y a partir de este momento la evidencia experimental de la existencia de estos dos tipos de memoria explícita no ha hecho más que aumentar. El lóbulo temporal medial es la estructura cerebral que subyace al aprendizaje explícito, y este sistema también media en el aprendizaje espacial, es decir, el aprendizaje de las relaciones entre los diferentes estímulos que se encuentran en un contexto espacial determinado. Esto ha llevado a proponer un nuevo marco explicativo dentro del estudio de la memoria: la *memoria relacional dependiente del hipocampo*. Bajo esta nomenclatura se pueden incluir las memorias basadas en el establecimiento de relaciones entre acontecimientos temporalmente relacionados (memoria episódica), entre conceptos (memoria semántica) y entre elementos de un contexto espacial (memoria espacial).

El hipocampo es la estructura cerebral más directamente relacionada con el aprendizaje y la memoria explícita. Esta estructura, junto con la circunvolución dentada y el subículo, constituye la formación hipocampal y se localiza en el polo temporal medial (v. cap. 3). Desempeña un papel determinante en la adquisición de nueva información, interviene tanto en la codificación como en la consolidación de nuevos contenidos y posibilita la transferencia de dicho material de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo. Por lo tanto, sin la intervención del hipocampo, el almacenamiento a largo plazo de la información es improbable. Cabe recordar que, como se ha señalado al inicio del capítulo, el hipocampo no funciona de manera aislada, sino que forma parte del sistema neural del lóbulo temporal medial compuesto por las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal y el hipocampo (Figs. 16-12 y 16-13).

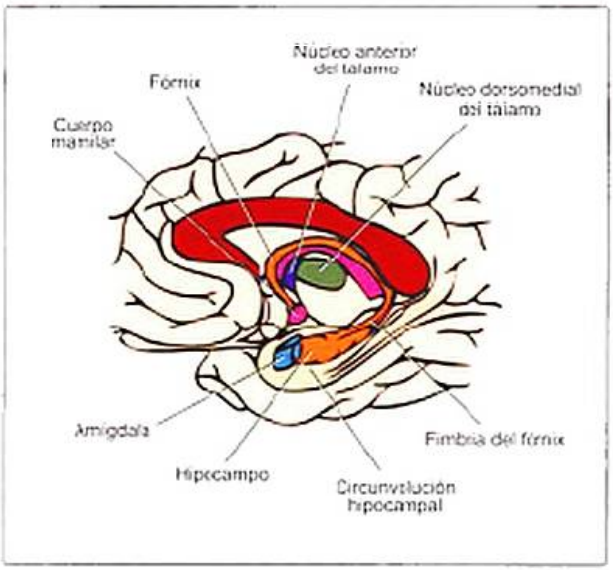


Figura 16-12. Corte medial del cerebro.

Por lo tanto, para comprender el funcionamiento del proceso de memoria es necesario poseer una visión global de la función de cada una de estas estructuras y las relaciones que existen entre ellas (Fig. 16-14; v. también Fig. 17-4). El proceso de adquisición y consolidación de la memoria comienza con el registro y el procesamiento de los estímulos que llegan del exterior, en una o más de las áreas de asociación heteromodal de la corteza cerebral, las cuales codifican e integran información de todas las modalidades sensoriales (v. Fases del proceso de aprendizaje y memoria, más adelante). La información aquí sintetizada es enviada a las cortezas parahipocampal y perirrinal, a través de la ruta

Tabla 16-1. Clasificación de los sistemas de memoria según Endel Tulving

Memoria	Adquisición	Representación	Expresión	Nivel de conciencia
Procedimental	Ensayo continuo, modelado	Programas de acción futura Aumenta la probabilidad de una respuesta específica frente a estímulos concretos	Moderadamente inflexible Hábitos y destrezas	Sin nivel de conciencia Determinado por el aprendizaje estímulo-respuesta
Episódica	Percepción directa, experiencia	Acontecimientos, descriptivo y relacional	Flexible, recolectiva, recuerdos Acceso más lento	Con conciencia, autobiográfico Identidad en tiempo subjetivo: pasado, presente y futuro
Semántica	Reestructuración, comprensión	Descripciones, hechos, conceptos, datos	Flexible, expresable de diferentes formas según el contexto Acceso rápido y automático	Con conciencia. Noción del mundo interno y externo

Tomado de Tulving, 1985

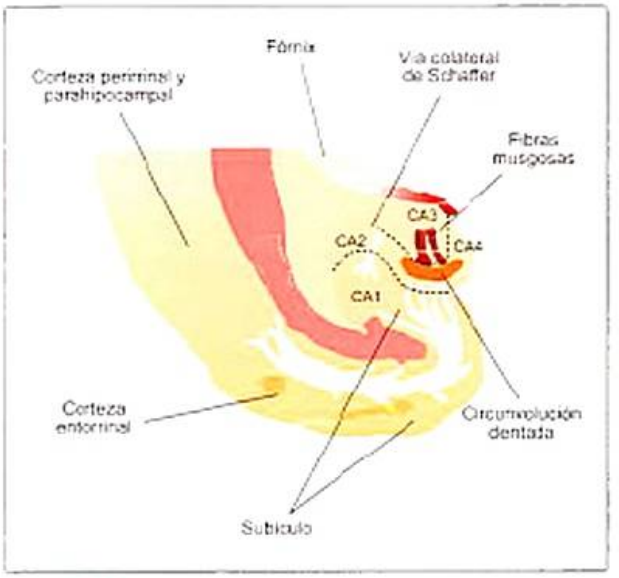


Figura 16-13. Representación de las formaciones hipocámpica y parahipocámpica.

descendente corticohipocampal, llegando posteriormente a la corteza entorrinal, la puerta de entrada al hipocampo más importante. Desde aquí se proyecta, a través de la vía perforante, a la circunvolución dentada, para llegar finalmente al hipocampo. Además, el hipocampo también recibe información procedente de la amígdala, la cual posee un papel modulador sobre el aprendizaje, potenciando los aprendizajes declarativos de los estímulos y las situaciones con carga emocional. El papel de la amígdala se estudiará con mayor profundidad en el capítulo 25. El cerebro emocional.

Una vez que el proceso de codificación llevado a cabo por el hipocampo ha finalizado, la información es enviada de nuevo a la corteza cerebral. Son el campo CA1 del hipocampo y el subículo las principales estructuras encargadas de generar dichas eferencias. Por un lado, envían la información a la corteza a través de la corteza entorrinal, desde donde se dirige, en un viaje de vuelta, a la corteza parahipocampal y a la corteza perirrinal, y finaliza en las áreas de asociación polimodal de la corteza cerebral en las que se originó el proceso. Además, desde la formación hipocampal también se envía información, a través del fórnix, a los cuerpos mamilares del hipotálamo. Posteriormente, la información es remitida al tálamo posterior, desde donde viaja a las áreas de asociación de la corteza cerebral, para ser finalmente almacenada. Por lo tanto, es necesario hacer hincapié en la función que cumplen las estructuras temporales mediales, puesto que aunque resultan imprescindibles para la consolidación y el almacenamiento de la información a largo plazo, es en las regiones de la corteza de asociación, en las cuales la información se procesó por primera vez, donde se almacenará de forma definitiva (fig. 16-14).

Todas las estructuras estudiadas hasta ahora son fundamentales para la formación de nuevos conocimientos, pero el papel de cada una de ellas difiere tanto a nivel funcional como en importancia. Gracias al estudio de casos de pacientes con daño cerebral y a la investigación con técnicas de neuroimagen, ha sido posible profundizar en la función de cada una de las estructuras implicadas en el aprendizaje y la memoria. En cuanto a la primera aproximación, se ha comprobado que las lesiones que se limitan a una única estructura provocan una menor alteración que cuando la lesión compromete a dos o más áreas, siempre según la gravedad de las lesiones y el área afectada. Así, por ejemplo, las lesiones limitadas al hipocampo, aunque son suficientes para provocar graves alteraciones mnésicas, provocan alteraciones de menor gravedad que cuando el daño se extiende también a las estructuras parahipocampales.

Entre los estudios realizados con pacientes con daño cerebral, el caso más paradigmático es el de un paciente conocido como H. M., el cual sufrió graves alteraciones de memoria tras una operación y que fue estudiado en profundidad desde el origen de sus déficits mnésicos, a finales de 1957, hasta su muerte en 2008. Henry Gustav Molaison es el nombre del famoso H. M., quien padeció una epilepsia resistente a fármacos a raíz de un accidente de bicicleta que tuvo a los 9 años. Debido a la epilepsia que padecía, sufría convulsiones parciales a las que posteriormente le siguieron convulsiones tónico-clónicas.

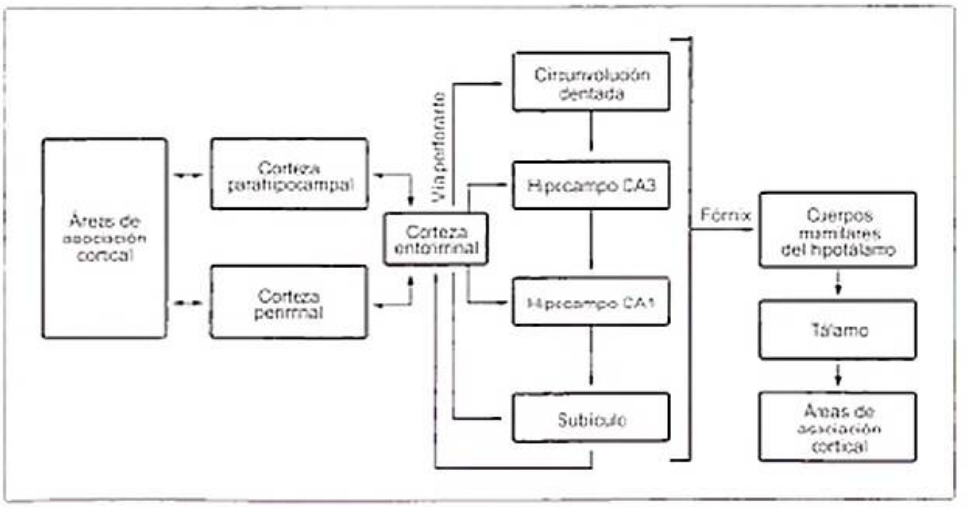


Figura 16-14. Esquema general del proceso de memoria.

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por un trastorno neurológico que predispone al cerebro a generar convulsiones recurrentes, que suelen ocasionar secuelas neurobiológicas y cognitivas. Las crisis epilépticas son fenómenos súbitos y de corta duración, que se caracterizan por una anormal, excesiva o sincrónica actividad neuronal. Las crisis epilépticas suelen ser transitorias y pueden cursar con una disminución del nivel de conciencia o sin ella, movimientos convulsivos y otras manifestaciones clínicas.

Con el fin de intentar poner freno a las agudas crisis que sufría, H. M. fue remitido a un neurocirujano del Hospital de Hartford llamado William Beecher Scoville. Tras la valoración, Scoville propuso la resección quirúrgica bilateral del lóbulo temporal medial, puesto que el paciente no respondía al tratamiento farmacológico. Esta resección implicó la pérdida de aproximadamente dos tercios de su hipocampo y la amígdala. La intervención quirúrgica tuvo su efecto positivo, al reducir sus crisis epilépticas; sin embargo, como consecuencia de la resección, la memoria de H.M. resultó devastada. La evaluación neuropsicológica realizada por la Dra. Brenda Milner (v. Material web. Animaciones y vídeos. Reportaje sobre Brenda Milner y sus estudios sobre la memoria) reveló un cuadro profundo de amnesia anterógrada (v. texto complementario siguiente).

Sus memorias inmediatas, a corto plazo, parecían preservadas; sin embargo su memoria a largo plazo estaba muy deteriorada, si bien mantenía recuerdos remotos previos a la intervención. H. M. era incapaz de formar nuevos recuerdos, lo que le hacía vivir las experiencias de cada día como algo siempre novedoso. Sin embargo, a pesar de sus dificultades de aprendizaje, H. M. era capaz de adquirir nuevos hábitos y mejorar en tareas que implicaban destrezas manuales, perceptivas o cognitivas. Al margen de sus problemas de memoria, otras funciones cognitivas como su inteligencia, percepción, motivación o personalidad resultaron intactas. Hasta el día de su muerte el 2 de diciembre de 2008, H. M. vivió en una residencia en Windsor Locks y fue objeto de numerosas investigaciones. Incluso hoy en día su cerebro, cortado en secciones histológicas y conservado en San Diego (California, EE.UU.), continúa siendo fruto de numerosos estudios (v. Material web. Enlaces de interés. Recursos sobre H. M. Página web del *Brain Observatory* de la Universidad de San Diego; y también Corkin et al., 1997; Salat et al., 2006; Squire, 2009; Scoville y Milner, 1957. Para un caso similar al de H. M., v. Material web. Contenido complementario. El caso de Clive Wearing).

Como resultado del estudio de este caso y de la comparación con otros pacientes que presentaban lesiones similares, se pudieron establecer ciertos principios básicos de la organización de la memoria:

- La memoria es una función cerebral sustentada por circuitos cerebrales diferentes a los implicados en procesos cognitivos como la percepción, la motivación o la personalidad.
- La información puede ser mantenida en una memoria a corto plazo antes de convertirse en una memoria a largo plazo.
- El lóbulo temporal medial no es el repositorio último de las memorias a largo plazo.
- Finalmente, se llegaría asimismo a disociar una memoria para hechos y sucesos (memoria explícita) de una memoria para hábitos y destrezas (memoria implícita), independiente de la función del lóbulo temporal medial.

Amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada implica la incapacidad de formar nuevos recuerdos a partir del momento en que se produce un traumatismo o una lesión cerebral. Los individuos amnésicos mantienen sus recuerdos pasados, formados con anterioridad a la lesión, pero son incapaces de aprender nueva información de tipo explícito. Este tipo de amnesia deriva generalmente de lesiones que afectan al hipocampo y se distingue claramente de la amnesia retrógrada, en la cual la pérdida de memoria afecta específicamente a los recuerdos previos al momento del trauma. En la bibliografía científica, el caso más famoso descrito de un paciente con amnesia anterógrada es el de Henry Gustav Molaison (1926-2008) conocido como H. M. Este cuadro de alteración de la memoria ha trascendido además en la sociedad, popularizándose a través de películas como *Memento* (2000) o *50 primeras citas* (2004).

En un intento de esclarecer el sustrato neuroanatómico específico de la memoria, se empezaron a realizar importantes esfuerzos en laboratorio para encontrar un modelo animal apropiado que pudiera explicar la amnesia en seres humanos. Tradicionalmente, se consideraba que el responsable de las alteraciones mnésicas era el hipocampo, pero a partir de casos como el de H. M. se observó que las lesiones limitadas al hipocampo únicamente afectaban al almacenamiento de recuerdos nuevos a largo plazo. De ello se dedujo que el hipocampo tiene un papel fundamental en el almacenamiento inicial de la memoria a largo plazo, pero esta implicación es temporal y se produce al inicio de aprendizaje, ya que el almacenamiento de la información se transfiere posteriormente a otras regiones corticales. Así, los pacientes con una lesión hipocampal pueden, en general, recordar o aprender sucesos recientes, aunque son incapaces de formar nuevas memorias a largo plazo. Por lo tanto, parece que el problema es que no son capaces de *transferir* la información desde los sistemas de memoria a corto plazo a los sistemas mnésicos a largo plazo, afectando así a la *consolidación de la memoria*. Por este motivo, los recuerdos que han sido almacenados con anterioridad no se pierden cuando hay una lesión hipocámpica, es decir, no se produce amnesia retrógrada, lo que pone de manifiesto que el hipocampo no es un almacén permanente de información (fig. 19-11).

Este hecho también ha sido constatado empíricamente a través del trabajo con animales experimentales en el laboratorio. Stuart Zola-Morgan y Larry R. Squire (1990) estudiaron el papel temporal de la formación hipocampal en el almacenamiento de la memoria a través del estudio de la amnesia retrógrada en primates. Con estos estudios demostraron que el hipocampo se encarga de consolidar inicialmente la información adquirida durante un periodo de tiempo determinado,

que puede ser de meses o años (v. en el cap. 17, Fortalecimiento de recuerdos: mantenimiento y consolidación de memoria). Sin embargo, su implicación va disminuyendo a medida que la información se va transfiriendo a otras áreas corticales, en las que se lleva a cabo un almacenamiento mucho más duradero, que puede incluso durar toda la vida.

Además, como se verá más adelante, el hipocampo es una estructura igualmente relevante en la formación de representaciones espaciales, lo que ha sido comprobado con experimentos con ratones y ratas, sometidos a tareas de aprendizaje de lugar en pruebas de orientación espacial (v. Material web Contenido complementario, Laberinto acuático de Morris: evaluación del aprendizaje y la memoria espaciales). Los animales con lesiones experimentales en el hipocampo presentan interferencias en la memorización del espacio y del contexto. Por su parte, estudios de neuroimagen en seres humanos han mostrado que la memoria espacial, la memoria de caras y la memoria contextual implican en mayor medida al hipocampo del hemisferio derecho, mientras que la memoria verbal, de objetos y de personas estaría mediada por la actividad del hipocampo izquierdo. Esta especialización hemisférica en el hipocampo hace que las lesiones izquierdas produzcan más alteraciones de la memoria verbal, mientras que las lesiones derechas provocan mayores déficits en la memoria espacial (v. cap. 18).

> **¡** Hoy en día parece existir un acuerdo entre la comunidad científica acerca de las estructuras necesarias para la formación de la memoria explícita a largo plazo, que abarcan la formación hipocampal y la circunvolución parahipocampal (formada por la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocampal) (Fig. 16-13 y 16-19).

Con respecto al papel que desempeña la corteza cerebral en el proceso de aprendizaje, es fundamental conocer que los recuerdos surgen de la actividad de redes neuronales ampliamente distribuidas por toda la corteza cerebral. Estas redes forman las denominadas huellas mnésicas, y se forman por la estimulación conjunta de diferentes neuronas a partir de un mismo acontecimiento (siguiendo el principio de Hebb, v. Aprendizaje basado en la actividad asociativa de las neuronas: aprendizaje hebbiano, antes), de manera que quedan interconectadas a través de sinapsis formando una red. Así, una neurona o un grupo de ellas pueden formar parte de diferentes redes neuronales y, por lo tanto, pueden estar implicadas en diferentes recuerdos, lo que facilita la capacidad de cambiar de un recuerdo a otro se produzca de manera ágil, ya sea consciente o inconsciente. Para un ejemplo de codificación múltiple de memorias por redes comunes véase Material web, Enlaces de interés, neuronas en el hipocampo de las ratas al sentirse «teletransportadas».

Puesto que las áreas corticales de asociación constituyen los almacenes de la memoria explícita a largo plazo, una lesión en estas áreas puede producir una alteración del conocimiento explícito adquirido antes del daño. Por este motivo, los pacientes con daño en las áreas de asociación suelen presentar dificultades a la hora de reconocer objetos cotidianos, lugares familiares o rostros de personas conocidas, entre otras alteraciones.

> **¡** Es en el lóbulo temporal medial donde se llevan a cabo los procesos de transferencia de la información para su posterior almacenamiento a largo plazo, pero es en la corteza cerebral donde se produce el almacenamiento permanente. Esta transferencia de información se hace de manera relativamente lenta, lo que permite que los datos nuevos se asimilen con la información ya existente.

En este punto, es importante señalar las diversas funciones en las que se centran las diferentes regiones de la corteza cerebral y su relación con los procesos mnésicos. La corteza posterior o postrolándica se halla principalmente implicada en el procesamiento perceptivo, y desempeña un papel determinante en el almacenamiento de los recuerdos que se adquieren por cualquiera de los sentidos. Por su parte, la corteza frontal o prerrolándica tiene, entre otras funciones, el procesamiento y la representación de las acciones motoras, el razonamiento y la producción del lenguaje. La corteza temporal (excluyendo las regiones mediales estudiadas anteriormente) parece ser determinante en el mantenimiento de la memoria a largo plazo, puesto que las lesiones que la afectan se manifiestan con amnesia retrógrada. Asimismo, existe especialización hemisférica, estando el hemisferio derecho más relacionado con material no verbal y el izquierdo, con material de carácter verbal. Además de su implicación en el almacenamiento del conocimiento semántico, la corteza parietal, sobre todo del hemisferio derecho, parece estar implicada en el recuerdo de la disposición espacial de objetos y personas.

Con respecto al lóbulo frontal, el área más estudiada y mejor conocida funcionalmente es la corteza prefrontal, la cual está especializada en el mantenimiento temporal de la información explícita a lo largo del proceso de establecimiento y consolidación de la memoria, así como en la discriminación y la organización temporal de los recuerdos. Los pacientes con afectación prefrontal no muestran un síndrome amnésico clásico, sino que presentan una dificultad o incapacidad para manejar temporalmente los recuerdos de manera eficaz, para ordenarlos cronológicamente y para recordar cómo y cuándo adquirieron una determinada información (*amnesia de la fuente*). Otra de las implicaciones de estas lesiones es la dificultad que pueden tener estos pacientes a la hora de realizar tareas o actividades que impliquen una secuencia de respuestas en un orden determinado. Además, la corteza prefrontal resulta crucial para la memoria de trabajo, que será abordada más adelante en este capítulo.

Como conclusión general, y según sostiene el neurocientífico Howard Eichenbaum (2008), el sustrato neural del aprendizaje explícito se encuentra principalmente en el lóbulo temporal medial, mientras que la memoria explícita es almacenada en diferentes áreas de asociación cortical.

Aprendizaje y memoria episódicos y semánticos

Como se ha señalado anteriormente, la *memoria episódica* hace referencia a la capacidad para recordar conscientemente

experiencias pasadas, ya que es un sistema en el cual se almacena información relacionada con acontecimientos marcados temporal y espacialmente. Responde a las preguntas de qué, cuándo y dónde ocurrió un acontecimiento. Por lo tanto, este sistema almacena información sobre experiencias registrando el orden en el que suceden, por lo que la información aquí contenida posee una organización temporal. Es un tipo de memoria altamente dependiente del contexto y está muy influida por el estado emocional presente en el momento en el que sucedió el acontecimiento (v. cap. 25). Debido a esta exigencia de referencias espaciales y temporales, la información episódica es más vulnerable a la interferencia y al olvido que la información de carácter semántico. El aprendizaje episódico se produce con una única experiencia, y la información adquirida a través de diferentes episodios vividos puede ir descontextualizándose y generalizándose, dando lugar a conocimientos semánticos, los cuales se irán enriqueciendo progresivamente con experiencias posteriores.

Una gran cantidad de trabajos investigación ha tratado de dilucidar si la activación del hipocampo es mayor cuando una persona está aprendiendo o recordando información episódica o semántica. Diversos estudios han hallado que existe una activación selectiva del hipocampo cuando la persona recuerda experiencias personales, pero no cuando se recuerdan sucesos públicos, con una menor implicación personal, en los cuales un conocimiento general es suficiente. Los casos de pacientes con amnesia también han puesto de manifiesto que un daño limitado al hipocampo puede hacer que la memoria episódica se vea alterada, mientras que la capacidad para adquirir conocimientos semánticos puede encontrarse más preservada.

Por su parte, la *memoria semántica* constituye un extenso almacén de conocimiento general sobre un gran número de ámbitos. Es la memoria que permite a una persona saber cuál es la capital de Austria, cómo se llaman sus sobrinos, quién era Cervantes, qué características tiene un perro o cuál es la neuroanatomía de la memoria. Se trata, por lo tanto, de una información que hace referencia al conocimiento compartido con otros y proporciona una sensación de conocimiento (*feeling of knowing*) más que de recuerdo. En general, podemos decir que esta información carece de referencias espaciotemporales específicas, por lo que es muy improbable que se recuerde el momento y el lugar donde fue adquirida. Es de fácil acceso y está organizada conceptualmente más que por el orden temporal de su adquisición. Esta organización de carácter conceptual hace que los contenidos aquí almacenados se relacionen unos con otros en función de su significado, formando una inmensa red de conocimiento, con estructura jerárquica. Además, este sistema de memoria es capaz de generar nueva información a través de inferencias, es decir, crea nuevos conceptos, que no han sido aprendidos explícitamente, a partir de la información de la que dispone.

El aprendizaje y la integración de información semántica suele producirse de forma gradual, ya que a partir de experiencias concretas el individuo va generando conocimiento acerca de las constancias y regularidades sobre el mundo que le rodea.

> El conocimiento semántico está representado en redes neuronales que implican a toda la corteza cerebral.

Es de nuevo a partir del estudio de casos de individuos con alteraciones en la memoria semántica y con las técnicas de neuroimagen como se han podido identificar las áreas cerebrales más implicadas en la memoria semántica. Gracias a estos estudios se han identificado diferentes áreas corticales con papeles diferentes en el procesamiento de información de categorías específicas. Por ejemplo, en estudios con pacientes afásicos (v. cap. 19) se ha constatado que muchos presentan dificultades a la hora de nombrar colores, partes del cuerpo, comidas o diferentes utensilios. Estas observaciones llevaron a la hipótesis de que diferentes áreas corticales representan distintas categorías semánticas, una idea que fue sistemáticamente investigada por Elisabeth K. Warrington y Tim Shallice, ya en 1984. Más recientemente, el grupo de Antonio Damasio (1996) estudió a pacientes afásicos e individuos sanos con técnicas de neuroimagen para profundizar en esta idea. Estos autores encontraron que los pacientes que tenían problemas a la hora de nombrar personas mostraban alteraciones en el polo temporal izquierdo, mientras que en aquellos cuya dificultad residía en nombrar animales la lesión se encontraba en la corteza temporal anteroinferior izquierda. Además, aquellas personas con dificultad a la hora de nombrar herramientas presentaban daño en la corteza parietal y temporal posterior izquierda (v. cap. 19). Estos resultados fueron corroborados con estudios de neuroimagen con individuos sanos, los cuales mostraban activación en las mismas áreas cuando debían nombrar los ítems de las diferentes categorías semánticas (v. cap. 19).

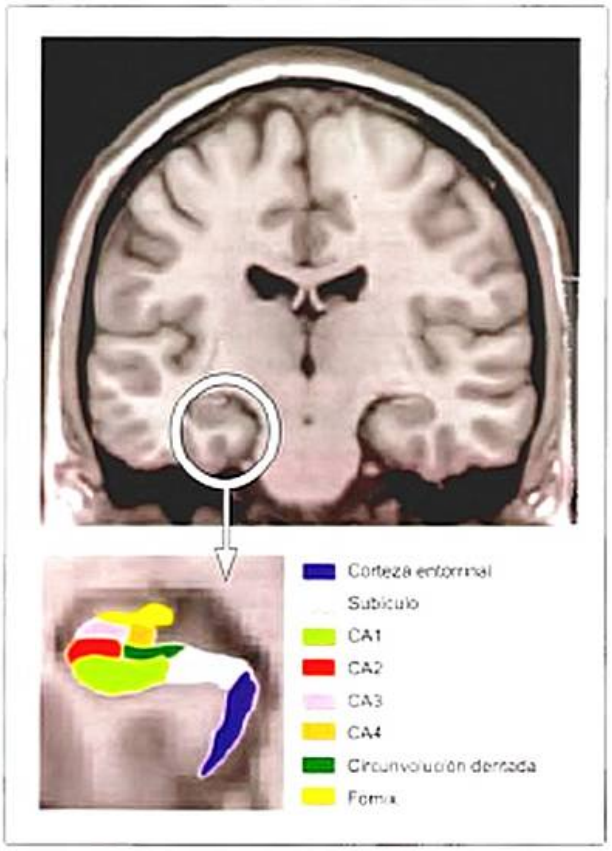


Figura 16-15. Representación de las formaciones hipocampal y parahipocampica a partir de una imagen de resonancia magnética.

Por su parte, el grupo de Nancy Kanwisher ha identificado un área en la corteza temporal ventral (la circunvolución fusiforme) que se activa con el procesamiento de caras, que es precisamente el área que tienen dañada los pacientes que padecen prosopagnosia (para más información v. Sacks, 2015).

> La prosopagnosia se caracteriza por una incapacidad para el reconocimiento de rostros, tanto del propio como el de los demás, lo que causa que la persona que lo padece no sea capaz de reconocer a personas conocidas o familiares.

En otro estudio dedicado a conocer las áreas específicas de la corteza implicadas en determinada información semántica, se encontró que es la corteza occipital lateral derecha el área encargada del procesamiento de la información de las partes del cuerpo. Este área se mostraba más activada cuando los individuos veían o dibujaban partes del cuerpo que cuando los estímulos eran objetos inanimados o partes de estos.

El hipocampo, por su parte, desempeña un papel esencial en el proceso de aprendizaje semántico, ya que permite la integración de la información almacenada en diferentes redes semánticas, lo cual a su vez posibilita que el conocimiento que se va adquiriendo a lo largo de diferentes experiencias pueda ser empleado para solucionar problemas nuevos y para afrontar nuevas situaciones.

> Parece que la corteza cerebral puede mediar en la adquisición del conocimiento semántico, mientras que el hipocampo lleva a cabo un procesamiento adicional que contribuye a la construcción de redes de memoria cortical, estableciendo relaciones entre las diferentes huellas mnésicas de acuerdo con sus características comunes.

En este sentido, es posible la existencia de memoria semántica sin la intervención del hipocampo, hecho que se ha podido constatar en personas con graves amnesias debidas a lesiones hipocampales que son capaces de adquirir algunos conocimientos semánticos.

Dos sistemas corticales diferenciados para la conducta basada en memoria

De entre las áreas cerebrales que intervienen en los procesos de memoria, la corteza perirrinal, la corteza parahipocampal y la corteza retrosplenial resultan de especial relevancia. De la combinación de estas regiones cerebrales con otras podemos distinguir dos sistemas mnésicos que son anatómica y funcionalmente diferentes. Dicha distinción anatomo-funcional ha sido propuesta por Charan Ranganath y Maureen Ritchey en el año 2012, basándose en un buen número de trabajos con sólidas evidencias contrastadas tanto en roedores como en primates no humanos y humanos.

> Estos autores proponen un primer sistema (el sistema anterior) que se extendería hacia la parte anterior temporal gracias al fascículo uncinado e incluiría el complejo formado por la corteza perirrinal, la corteza témporo-polar, la corteza orbitofrontal lateral y la amígdala. El segundo sistema (el sistema posterior) se extendería de manera postero-medial e incluiría los cuerpos mamilares del hipotálamo, los núcleos anteriores del tálamo, el presubículo y parasubículo y el circuito de activación por defecto (CAD) implicando también la corteza cingulada posterior, el *precuneus*, la corteza parietal lateral y la corteza prefrontal medial) (v. Fig. 16-16).

El hipocampo tendría un papel cardinal y modulador de los dos sistemas. Además de sustentar tipos diferentes de memo-

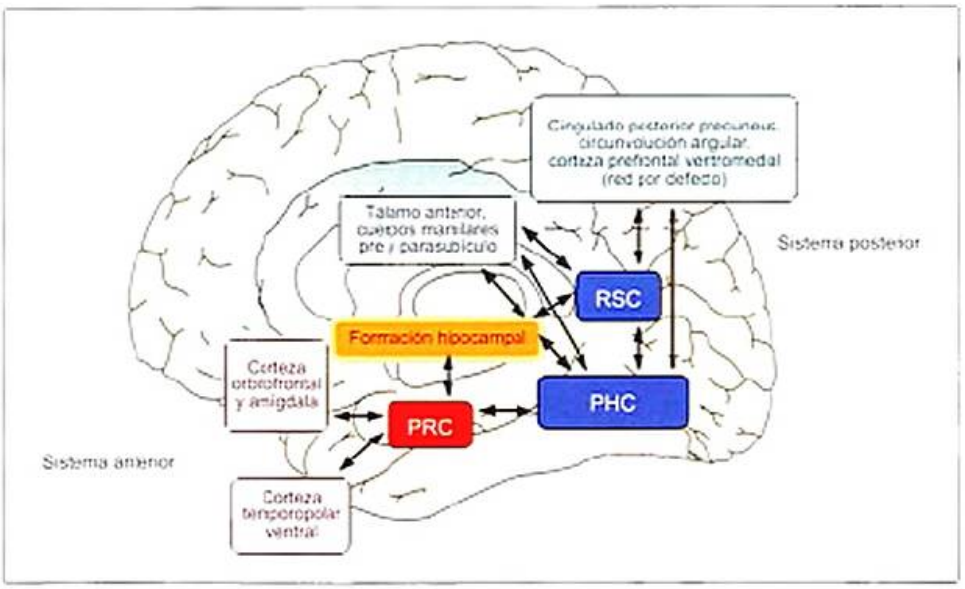


Figura 16-16. Dos sistemas corticales para la memoria dirigida a metas. Los elementos del sistema anterior se muestran en color rojo, y las regiones del sistema posterior se muestran en color azul. Las flechas denotan conexiones anatómicas relativamente fuertes entre las áreas cerebrales. El sistema anterior incluye la corteza perirrinal (PRC), la corteza témporo-polar, la corteza orbitofrontal lateral y la amígdala, mientras que el sistema posterior abarca la corteza parahipocampal (PHC), la corteza retrosplenial (RSC), los núcleos talámicos anteriores, los cuerpos mamilares del hipotálamo, el presubículo y el parasubículo y los componentes del circuito de activación por defecto (incluyendo la corteza cingulada posterior, el precuneus, la circunvolución angular y la corteza prefrontal ventromedial).

ria, ambos sistemas realizan funciones cognitivas distintas, son susceptibles a enfermedad y su patología produce síntomas característicos. Como se ha comentado en el presente capítulo, la corteza perirrinal y la corteza parahipocampal componen lo que conocemos como formación hipocampal, la cual se encarga de la memoria para los hechos y eventos. Sin embargo, no solamente las lesiones que afectan a las estructuras integrantes de la formación hipocampal producen déficit de memoria, sino que también las afectaciones a la corteza retrosplenial pueden originar graves problemas mnésicos. En definitiva, estas tres importantes regiones se hallan directamente implicadas en la memoria, pero también interactúan con otras que no están directamente relacionadas con la misma y su organización se puede describir y entender mejor en el contexto de dos sistemas corticales segregados. A continuación se describen de manera sucinta las principales características de cada sistema, así como su conectividad con las regiones extracorticales.

> Para más información sobre el circuito de activación por defecto (CAD) el lector puede consultar el capítulo 5.

Conectividad de ambos sistemas con regiones subcorticales

Existe una clara segregación entre las vías que se conectan con la corteza perirrinal (sistema anterior) y aquellas que implican a la corteza parahipocampal y a la corteza retrosplenial (sistema posterior). En estudios con resonancia magnética funcional (RMf) se ha observado que la conectividad funcional del eje longitudinal del hipocampo es diferente con estas dos regiones, en tanto que la corteza perirrinal queda conectada con el campo CA1 anterior y el subículo y la corteza parahipocampal está más conectada con el campo CA1 posterior y el subículo. Pese a que la conectividad entre la corteza retrosplenial y la corteza parahipocampal es extensa, la conectividad entre la corteza perirrinal y la corteza retrosplenial es muy escasa. Además, las cortezas perirrinal y parahipocampal están muy interconectadas, aunque de modo asimétrico (la corteza perirrinal recibe más proyecciones de la corteza parahipocampal de las que envía de vuelta). Así, la corteza perirrinal se conecta fundamentalmente con las regiones visuales de alto nivel (circunvolución fusiforme en humanos) en la corteza temporal, mientras que la corteza parahipocampal y la corteza retrosplenial tienen más conectividad con regiones occipitales y temporales de más bajo nivel, como V3 y V4 en el caso de la corteza parahipocampal y V1 y regiones occipitales en el caso de la corteza retrosplenial.

Características funcionales del circuito anterior

Reconocimiento de ítems familiares y memoria semántica

La función de la corteza perirrinal se puede disociar de la del hipocampo y de la corteza parahipocampal. Se ha demostrado que las lesiones que afectan a la corteza perirrinal de los primates alteran el reconocimiento visual de objetos, siendo esta dificultad mucho más pronunciada que la producida por daño en el sistema hipocampo-corteza parahipocampal. De hecho, los humanos que han sufrido un daño el lóbulo temporal medial (incluyendo la corteza perirrinal) muestran alteraciones en reconocimiento de diversos tipos de estímulos visuales, además de presentar problemas con las palabras y las caras.

> La corteza perirrinal parece ser una región crítica para el reconocimiento de ítems familiares. Otras regiones, como el hipocampo y la corteza parahipocampal, se encargarían de sustentar la memoria de tipo contextual.

En línea con los hallazgos descritos anteriormente, otros estudios realizados tanto con humanos como con monos han dado apoyo a la noción de que la corteza perirrinal tiene un rol específico, puesto que en ambas especies de primates se ha observado una reducción de la actividad en esta región tras la presentación de estímulos de forma repetida, en contraste con estímulos novedosos, tanto en relación a objetos, como en relación a palabras y escenas. Además, dicha reducción en la activación correlaciona con la sensación subjetiva de familiaridad, además de predecir la magnitud con la que un determinado ítem u objeto se experimenta como familiar. Esta región también es muy importante para el aprendizaje de asociaciones entre objetos; por ejemplo, la actividad de la corteza perirrinal se incrementa durante el aprendizaje de asociaciones entre palabras que se pueden asociar a un objeto o con un concepto determinado, o incluso con la característica de un objeto, como puede ser su color.

> La corteza perirrinal puede ser importante para los procesos de memoria semántica.

En este sentido, estudios recientes han mostrado que la activación de la corteza perirrinal (en el hemisferio izquierdo) durante tareas de discriminación semántica predice la facilitación o *priming* semántico y que dicho efecto de facilitación se ve muy alterado en pacientes con daño en la corteza perirrinal.

Percepción de objetos

Actualmente, se sabe además que la corteza perirrinal se activa diferencialmente durante la percepción de objetos en circunstancias que requieren la integración de diferentes atributos en diferentes dimensiones perceptivas, lo cual implica la percepción multimodal. Además, resulta especialmente importante a la hora de establecer discriminaciones visuales entre objetos parecidos.

Características funcionales del circuito posterior

Como se ha comentado anteriormente, dos de las regiones cerebrales fundamentales que conforman el circuito posterior son la corteza parahipocampal y la corteza retrosplenial (v. fig. 1a-1b). A parte de las similitudes en su conectividad

funcional, ambas estructuras corticales se activan de forma simultánea y presentan funciones convergentes en diferentes aspectos cognitivos. A continuación, se presentan de forma breve los principales procesos en los que interviene este sistema posterior.

Memoria episódica

¡ Numerosas evidencias señalan que la activación tanto de la corteza parahipocampal como de la corteza retrosplenial y sus regiones anatómicamente conectadas en el CAD se asocia con la memoria del contexto para un evento concreto.

Muchas de las evidencias provienen de la literatura derivada de los trabajos sobre memoria de la fuente (del inglés, *source memory*), en los cuales se estudian listas de palabras, objetos u otros estímulos para, posteriormente, realizar una fase de recuperación en la que se pregunta por su contexto informativo (por ejemplo, se puede preguntar si la voz que emitió la palabra era de hombre o de mujer, o cuál era la pregunta que se planteó al estudiar la palabra, etc.).

> La *memoria de la fuente* se refiere a nuestra habilidad para recordar o evocar las características contextuales con las que se presentó una información concreta. Por ejemplo, la memoria de la fuente puede referirse a la capacidad para recordar quién fue la persona que pronunció una afirmación específica, el día de la semana que fuimos a la tienda a comprar unos zapatos o en qué estantería se encuentra el libro de poemas que consulté hace varios días.

Se sabe que la actividad de la corteza parahipocampal es mucho mayor durante la codificación y la recuperación de los elementos de los cuales se recuerda el contexto de presentación original. Además, cuando los ítems que se codifican son relevantes para la persona o incluyen materiales que pueden provocar emociones o procesos autorreferenciales, la actividad tanto de la corteza parahipocampal como de la corteza retrosplenial durante la fase codificación, correlaciona con su actividad en fase de recuperación, puesto que la actividad de la corteza retrosplenial es selectivamente sensible a las fuentes internas de información.

Memoria autobiográfica y simulación episódica

¡ La corteza parahipocampal y el la corteza retrosplenial son regiones cerebrales de especial relevancia en lo que concierne a la recolección de memorias de tipo autobiográfico y la imaginación de eventos hipotéticos (también llamada *simulación episódica*).

Estas áreas cerebrales se activan mucho más al evocar recuerdos autobiográficos que al recordar estímulos aprendidos en el laboratorio. De hecho, los pacientes con lesiones en la corteza retrosplenial presentan amnesia retrógrada para eventos autobiográficos. El hecho de imaginar eventos pasados y pensar sobre situaciones futuras provoca una mayor activación del sistema posterior formado por el complejo corteza parahipocampal-corteza retrosplenial-CAD, que la tarea de imaginarse a un personaje famoso. Esta diferencia se ve magnificada si la simulación se realiza tomando como referencia contextos visoespacialmente familiares, lo cual apoya la noción de que la memoria autobiográfica y la simulación episódica se fundamentan en la construcción de un evento con un contexto espacial-situacional en primera persona.

Memoria espacial

El papel de la corteza parahipocampal y de la corteza retrosplenial en la memoria de tipo contextual también ha sido demostrado por varios trabajos. Por ejemplo, las ratas de laboratorio pueden aprender asociaciones entre objetos y contextos (p. ej., saber si hallaron un objeto en una caja blanca o en una caja a rayas). Tanto es así que una lesión en su corteza postrinal (el homólogo a la corteza parahipocampal en roedores) o en la corteza retrosplenial impide la discriminación entre las configuraciones objeto-contexto nuevas o familiares, en paralelo con dificultades en el condicionamiento de miedo y en la ejecución del laberinto radial y de Morris (véase [...]). En monos, las lesiones producidas en la corteza parahipocampal causan déficit en las tareas de respuesta demorada (*delayed match-to sample*) (para más información, véase capítulo 17, sección dedicada a los «*Modelos animales de amnesia: emparejamiento y no-emparejamiento demorado a la muestra*») y en humanos, las lesiones en la corteza parahipocampal derecha provocan alteraciones importantes en tareas de memoria objeto-localización. La asociación entre un objeto y su localización espacial, además de la activación de la información necesaria para la navegación espacial, precisa de la activación diferencial de la corteza parahipocampal y de la corteza retrosplenial.

¡ Los datos procedentes de modelos animales y de estudios funcionales con seres humanos apoyan la idea que la corteza parahipocampal y la corteza retrosplenial son importantes para la memoria espacial.

En un experimento clásico sobre las bases neurales del aprendizaje y de la memoria espacial, el grupo de Eleanor Maguire (2000) demostró que la implicación funcional del hipocampo puede disociarse en dos sistemas: un sistema anterior implicado en la codificación de nuevas configuraciones espaciales y un sistema posterior que se encargaría de almacenar la representación de configuraciones espaciales previamente codificadas y que se vería activado durante el uso de tales mapas espaciales en respuesta a demandas de orientación. En su experimento, Maguire et al., compararon el volumen de los hipocampos de un grupo de taxistas londinenses con el de un grupo de sujetos controles. Los resultados revelaron que, mientras que los sujetos controles tenían un hipocampo anterior mayor que los taxistas, estos últimos

presentaron un hipocampo posterior significativamente mayor, en ausencia de diferencias entre los grupos en el tamaño global del hipocampo. Ante la posibilidad de que un mayor tamaño del hipocampo posterior pudiera ser una característica que predispusiera a las personas a tareas profesionales ligadas a demandas de orientación espacial, se comprobó si el aumento de esta región correlacionaba con el tiempo que los taxistas llevaban ejerciendo su actividad profesional, tras haber superado el exigente examen de capacitación conocido como «The Knowledge» (v. Material web complementario, vídeo El trabajo de la memoria: taxistas de Londres). Los resultados demostraron que la reorganización estructural del hipocampo se debía estar produciendo en función de la demanda y dependencia de las habilidades espaciales, puesto que el tamaño del hipocampo posterior era mayor cuanto más tiempo llevaran los taxistas ejerciendo su profesión. En resumen, estas evidencias confirman que el hipocampo posterior sería la región responsable del almacenamiento de representaciones espaciales del entorno y que éste puede aumentar regionalmente su volumen para dar cabida a la elaboración de esta representación en personas con una alta dependencia de las habilidades de navegación. Estudios del mismo grupo de investigación aplicando técnicas de neuroimagen funcional y tareas navegación espacial en entornos de realidad virtual, mostraron que una correcta ejecución de navegación espacial en ciudades virtuales se asocia con la activación del hipocampo posterior derecho, sugiriendo una importante lateralización de la habilidad de orientación espacial. Estos resultados confirmaron hallazgos previos en pacientes con lobectomía temporal unilateral, en los cuales se observó una interacción entre el tipo de tarea y la lateralidad de la lesión. Los pacientes con lobectomía temporal derecha rinden peor en tareas de navegación, reconocimiento de escenas y dibujo de mapas; ello sugiere que la memoria topográfica se sitúa predominantemente por las estructuras del lóbulo temporal medial derecho (v. cap. 18).

> En definitiva, estos trabajos apoyan la plasticidad estructural hipocampal y la disociación funcional de éste en la memoria espacial, en tanto que regiones específicas del hipocampo (la región posterior) incrementan su volumen en relación a la actividad espacial. Dichas diferencias en volumen no predisponen a una actividad o profesión ligada a una demanda espacial y se van acrecentando a medida que se lleva más tiempo ejerciendo dicha profesión. Asimismo, los resultados son bilaterales pero más acentuados en el hipocampo derecho. Los trabajos de neuroimagen funcional con población normativa y con sujetos con lesión unilateral confirman la activación de hipocampo posterior derecho y dicha actividad correlaciona con la ejecución de los sujetos en diversas tareas de memoria.

Percepción de escenas y navegación espacial

La corteza parahipocampal también está implicada en la percepción de escenas y la navegación espacial. Diversas partes de la corteza parahipocampal aumentan selectivamente su activación cuando se observan escenas y también al observar objetos que pueden servir como hitos o *marcadores* para la navegación espacial. Del mismo modo, la corteza retrosplenial también responde de forma intensa ante imágenes de localizaciones espaciales y ante objetos asociados con un contexto concreto, aunque esta región se encarga específicamente de procesar la información que es crucial para orientarse en el espacio.

> La corteza parahipocampal y la corteza retrosplenial desempeñan papeles complementarios en la percepción de escenas y en la navegación espacial: la corteza parahipocampal parece representar la información sin contexto visuoespacial, mientras que la corteza retrosplenial integra la información que resulta crucial para orientarse en el contexto.

Cognición social

Por último, es importante resaltar que, la corteza retrosplenial es muy sensible a la información autorreferencial. Por ejemplo, diversos trabajos han mostrado que la corteza retrosplenial aumenta sensiblemente su activación durante la evaluación de rasgos de personalidad, en especial al preguntar cuán bien describen a uno mismo ciertos rasgos concretos, en relación con otra persona. De igual forma, el complejo formado por la corteza retrosplenial y sus regiones cerebrales conectadas se halla implicado en la toma de decisiones morales y la teoría de la mente (v. caps. 25 y 26, respectivamente).

> En definitiva, la corteza retrosplenial –y en menor medida, la corteza parahipocampal– sustentan procesos que contribuyen a la cognición social además de a la memoria, la percepción y la navegación.

En resumen, el sistema anterior temporal y el sistema posterior medial se encargan de extraer la información esencial al experimentar una situación concreta. Imaginemos una situación concreta: una persona (en este caso, David) va paseando por la calle y, de repente, se encuentra con un amigo (Ignacio), al que invitará a tomar una cerveza en un bar. El sistema anterior relacionaría las representaciones de *entidades específicas* (por ejemplo, una persona concreta) con *conceptos semánticos específicos* (p. ej., el nombre de esa persona es «Ignacio») y su *saliencia* (p. ej., el estatus de Ignacio como «amigo») (v. [illegible], panel izquierdo). En contraposición, el sistema posterior relacionaría las señales convergentes acerca del contexto situacional (por ejemplo, el espacio, el tiempo y las interacciones sociales) para representar un *modelo de la situación* o un modelo interno que resuma las interacciones entre las entidades y el ambiente durante una nueva experiencia (v. [illegible], panel derecho). Las señales visuales, como *hitos* o *marcadores* (una calle concreta, una plaza, la estación de trenes...) pueden ayudar a confirmar o guiar nuestra localización espacial y promover el comportamiento dirigido hacia una meta (visitar la cafetería que está en la calle posterior a la estación de trenes). El modelo situacional proporcionado por la activación diferencial de este sistema posterior especificaría las localizaciones relativas de la cafetería y la es-

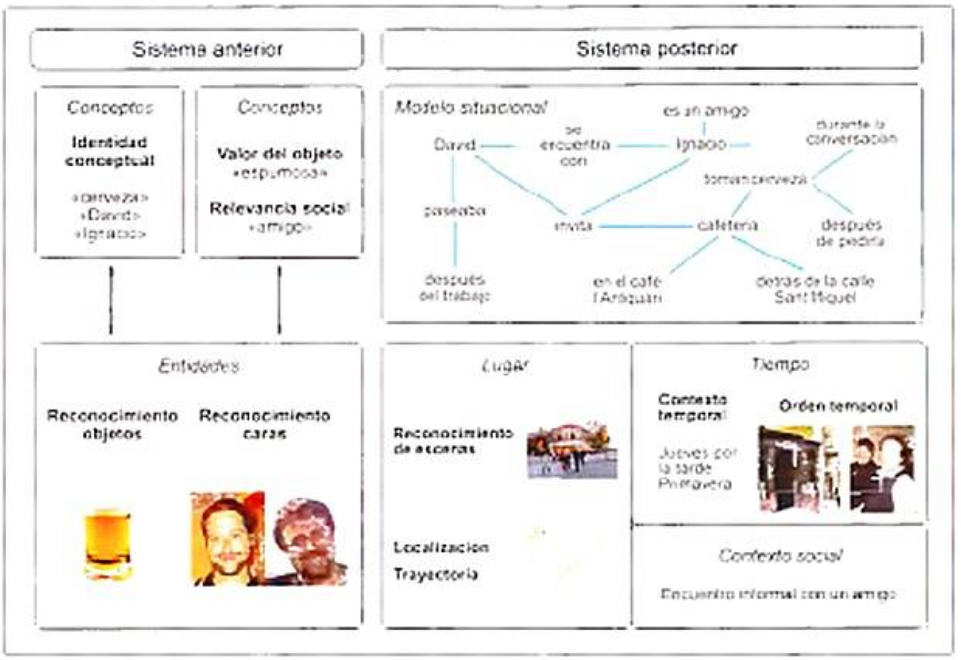


Figura 16-17. Estructura esquemática de las funciones del sistema anterior temporal y posterior medial. De acuerdo con esta distinción, el sistema anterior y el sistema posterior resultan imprescindibles para extraer la información necesaria al experimentar una situación concreta.

tación de trenes, la secuencia temporal de encontrarse antes de caminar juntos y pasar por delante de la estación de trenes, y la razón por la que se dirigen a la cafetería, es decir, para invitar a una cerveza a un buen amigo.

MEMORIA DE TRABAJO

La memoria de trabajo constituye una forma particular de memoria explícita, y por lo tanto consciente, pero que no se engloba dentro de la memoria a largo plazo.

> La memoria de trabajo, también denominada memoria operativa, se define como el mantenimiento temporal y la manipulación de información recién percibida o recuperada de la memoria a largo plazo cuando ya no está disponible para los sentidos, pero que es necesaria para dirigir la conducta encaminada a la consecución de un objetivo.

> Como se ha visto anteriormente, la memoria episódica se relaciona con la capacidad de almacenar las experiencias y dotarlas de un orden temporal. La memoria de trabajo, por su parte, permite mantener por un breve periodo temporal la información, conservando el orden de presentación de ésta. Mientras que el almacén duradero del orden temporal de los acontecimientos vividos [memoria episódica] es altamente dependiente de la actividad del hipocampo, su mantenimiento y manipulación en estado activo y de carácter transitorio dependen de la actividad de la corteza prefrontal.

El mantenimiento y la manipulación son fundamentales para llevar a cabo procesos cognitivos complejos, como la resolución de problemas, la planificación de tareas, el razonamiento o la toma de decisiones. Por lo tanto, la memoria de trabajo es más que una simple memoria: es un sistema de control cognitivo y de procesamiento ejecutivo que tiene como fin guiar adecuadamente el comportamiento. Además, la memoria de trabajo está estrechamente relacionada con otros procesos cognitivos y forma parte de las denominadas funciones ejecutivas, por lo cual, parte de sus correlatos anatómicos y funcionales se corresponden con los descritos para las funciones ejecutivas, las cuales se abordan en detalle en el capítulo 27.

A lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes modelos teóricos sobre la memoria de trabajo. Uno de los que ha tenido mayor relevancia en la neurociencia cognitiva es el modelo propuesto por Alan Baddeley y Graham Hitch en 1974, autores que propusieron la existencia de este tipo de memoria, ya que la concepción de memoria a corto plazo que existía no era capaz de explicar la conducta de los seres humanos en muchas tareas mnésicas. A pesar de las diferentes teorías sobre este tipo de memoria, los diferentes autores están de acuerdo en muchas de las propiedades de la memoria de trabajo.

> Una de las cuestiones compartidas más relevantes es el hecho de considerar que la función principal de la memoria de trabajo es el *mantenimiento* y la *manipulación* de la información en estado activo durante un determinado periodo de tiempo. Además, existe acuerdo en considerar que su capacidad es limitada, tanto en tiempo (pasados unos segundos la información debe ser actualizada y no puede mantenerse durante más de unos minutos) como en amplitud de almacenamiento (alrededor de siete unidades de información).

La implicación cerebral en la memoria de trabajo es muy extensa, ya que dicha función involucra diferentes áreas cere-

brales, tanto anteriores como posteriores. De hecho, cada vez está más claro que son las regiones posteriores las que se encargan del mantenimiento temporal de la información, mientras que la manipulación de la memoria de trabajo es llevada a cabo por áreas anteriores. Además del interés suscitado por el conocimiento del sustrato neural en función del tipo de proceso llevado a cabo (mantenimiento o manipulación), el conocimiento de las áreas cerebrales involucradas en la memoria de trabajo en función del tipo de información ha constituido una importante fuente de investigación. Con el objetivo de facilitar la comprensión al lector, a continuación se tratará de forma separada la implicación de las áreas anteriores y posteriores del cerebro y, dentro de las segundas, se aborda de manera diferenciada la memoria de trabajo verbal y la memoria visual.

Papel de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo

> La corteza prefrontal dorsolateral (Fig. 16-18) es la región que asume el control general sobre las operaciones de memoria de trabajo en todas las modalidades sensoriales, y su implicación ha sido demostrada tanto en estudios lesionales (en animales y en seres humanos) como en investigación realizada con diversas técnicas de neuroimagen en individuos sanos.

En la investigación con seres humanos sanos, uno de los paradigmas más empleados en el estudio de la memoria de trabajo son las tareas de respuesta demorada (*delayed response tasks*), en las que se debe memorizar temporalmente una información determinada que permitirá responder adecuadamente más tarde. Gracias a la resolución espacial de las técnicas de neuroimagen modernas, es posible distinguir la actividad cerebral a lo largo del proceso completo de memoria a corto plazo, es decir, durante la codificación de la información, el mantenimiento de ésta (período de demora, de lo que se encargaría la memoria de trabajo) y la respuesta dada por el individuo. En diferentes estudios se ha encontrado actividad neural en diferentes regiones cerebrales durante el período de demora, entre las que parece de especial relevancia la corteza prefrontal dorsolateral, pero que se produce también en regiones cerebrales posteriores (v. también los trabajos de Patricia Goldman-Rakic, sobre la modulación de actividad neural reverberante ejercida por la corteza prefrontal, en Evidencia experimental, en Memoria de trabajo, en el cap. 29). Dicha actividad cerebral parece subyacer al mantenimiento activo de la información dentro de la memoria de trabajo y parece prolongarse a lo largo de todo el período de demora, es decir, durante todo el tiempo que la memoria operativa está trabajando. El nivel de actividad cerebral durante este período aumenta cuando la cantidad de información que se debe manipular es abundante y, además, correlaciona positivamente con el rendimiento en tareas de memoria de trabajo.

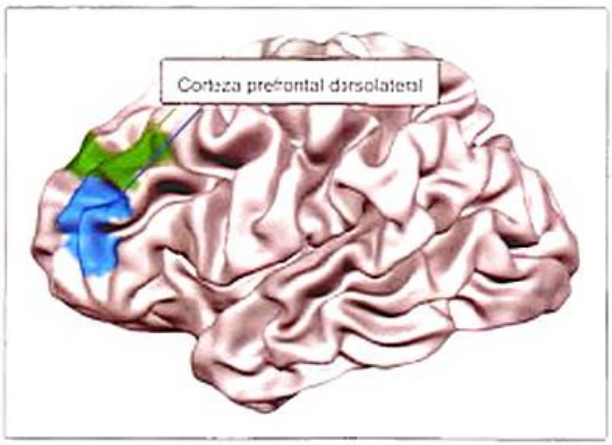


Figura 16-18. Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (áreas 9 y 46 de Brodmann, en verde y azul, respectivamente).

Entre los trabajos más relevantes es importante conocer los estudios pioneros que realizaron Joaquín M. Fuster y Gene Alexander en la década de 1970 con primates, los cuales debían llevar a cabo tareas de respuesta demorada. Sus hallazgos han sido corroborados posteriormente en seres humanos en estudios con RMf, en los que también se emplearon tareas de respuesta demorada. En ambos casos se observó que es la región lateral de la corteza prefrontal la que se muestra una mayor activación durante el período de mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, independientemente del tipo de material con el que se trabaje. (Para más información sobre los trabajos de Fuster y Alexander, junto con sus contemporáneos Kubota y Niki, v. Evidencia experimental, en Memoria de trabajo, en el cap. 29, Neurocomputación y modelización de procesos cognitivos.)

Por otro lado, la investigación en pacientes con daño cerebral ha mostrado que quienes presentan daño prefrontal muestran un mejor rendimiento que los pacientes con lesiones temporales en tareas simples de memoria, como recordar una lista de palabras o de objetos presentados. Sin embargo, cuando deben realizar una tarea de memoria más compleja, en la cual es necesario mantener cierta información activa, como en el caso de las tareas de respuesta demorada, los pacientes con lesiones frontales muestran un acusado deterioro, especialmente cuando durante el tiempo de espera existe algún distractor, ya que esto implica una mayor demanda de recursos.

Regiones cerebrales posteriores y memoria de trabajo

> La investigación realizada hasta la fecha ofrece evidencias que indican que la memoria de trabajo depende de una red neural que engloba diferentes regiones cerebrales, como se ha señalado, por lo que la corteza prefrontal no es la única región cerebral implicada en la memoria de trabajo.

La corteza prefrontal funciona como un director de orquesta cognitivo, y tiene un papel fundamental en la organización de la información en curso de procesamiento, aunque existen otras muchas estructuras que intervienen en este proceso, las que dependen del tipo de información que se debe mantener y manipular. Las áreas cerebrales más activadas cuando se trabaja con material verbal implican regiones temporales, parietales y frontales, y suelen estar lateralizadas en el hemisferio izquierdo. En el caso de material visual, la implicación cortical

implica tanto a regiones frontales como parietales, occipitales y temporales del hemisferio derecho e involucra regiones diferentes en el caso de la memoria espacial o memoria de objetos.

Memoria de trabajo verbal

La memoria de trabajo verbal ha sido ampliamente estudiada debido a la importancia que posee para la comprensión y producción del lenguaje, una capacidad de especial relevancia para el ser humano. La investigación se ha centrado en los diferentes aspectos del lenguaje y ha profundizando en el estudio de sus componentes fonológico, grafémico y semántico (v. cap. 19).

El modelo planteado por Baddeley, mencionado anteriormente, propone la existencia de un subsistema en la memoria de trabajo, que él mismo denominó *bucle fonológico*, que se encargaría del mantenimiento y la manipulación de la información fonológica y articulatoria. El estudio de pacientes con lesiones cerebrales ha permitido conocer la base neuroanatómica de este mecanismo, mostrando la implicación de la corteza temporal superior izquierda (áreas 22, 39 y 40 de Brodmann, denominada *área de Wernicke* (en referencia a Karl Wernicke, quien estudió la relación entre este área y la comprensión del lenguaje (Fig. 16-19A)) en el almacenamiento fonológico, y de la parte posterior de la circunvolución frontal inferior izquierda (área 44 de Brodmann) en la manipulación articulatoria (Fig. 16-19B). Esta última región es conocida como *área de Broca*, en referencia a Paul Pierre Broca, médico anatomista francés del siglo XIX, que identificó el área como el centro del habla mediante el estudio de pacientes afásicos.

Por otro lado, son distintas las regiones cerebrales las que sustentan el mantenimiento y la manipulación de las propiedades gráficas del lenguaje. Gracias a estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional se ha llegado a la conclusión de que es la región temporal inferior izquierda (área 20 de Brodmann) la que sustenta esta actividad (Fig. 16-20).

Por último, las propiedades semánticas del lenguaje son procesadas por regiones frontales y temporales, que incluyen la porción anterior de la circunvolución frontal inferior izquierda (áreas 45 y 47 de Brodmann) (Fig. 16-21A) y la corteza temporal lateral izquierda (área 21 de Brodmann) (Fig. 16-21B). Parece que la región frontal está más implicada en la manipulación de la información, mientras que el área temporal sustenta su almacenamiento.

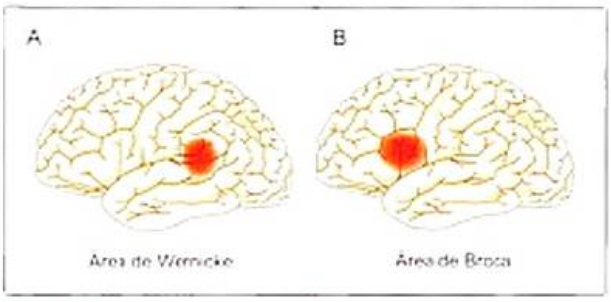


Figura 16-19. Corteza temporal inferior izquierda (A, área de Wernicke, área 40 de Brodmann) y circunvolución frontal inferior izquierda (B, área de Broca, área 44 de Brodmann), implicadas en el mantenimiento y la manipulación de la información fonológica.

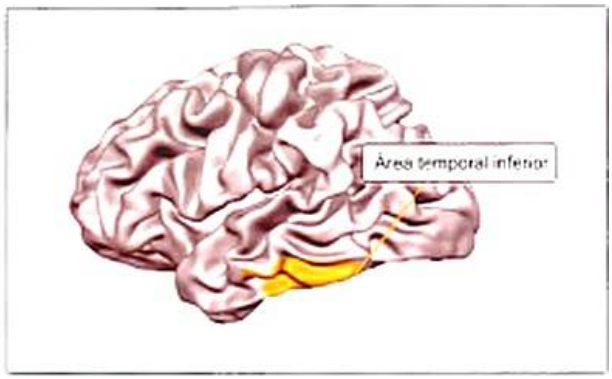


Figura 16-20. Área temporal inferior izquierda (área 20 de Brodmann), que sustenta la memoria de trabajo a nivel grafémico.

Memoria de trabajo visual

El sustrato neural de la memoria operativa cuando se procesa material visual es diferente si se trabaja con información espacial o con las características visuales de los objetos. En cuanto al procesamiento de la información espacial, además de la implicación de la corteza prefrontal dorsal, se produce la activación selectiva de una red neural del hemisferio derecho, que incluye el surco intraparietal (área 7 de Brodmann) relacionado con la representación de la localización espacial, y el campo ocular frontal (área 8 de Brodmann), asociado con la coordinación oculomotora (Fig. 16-22). Del mismo modo que al trabajar con material verbal, las áreas frontales (área de Broca) se encargan de la manipulación de

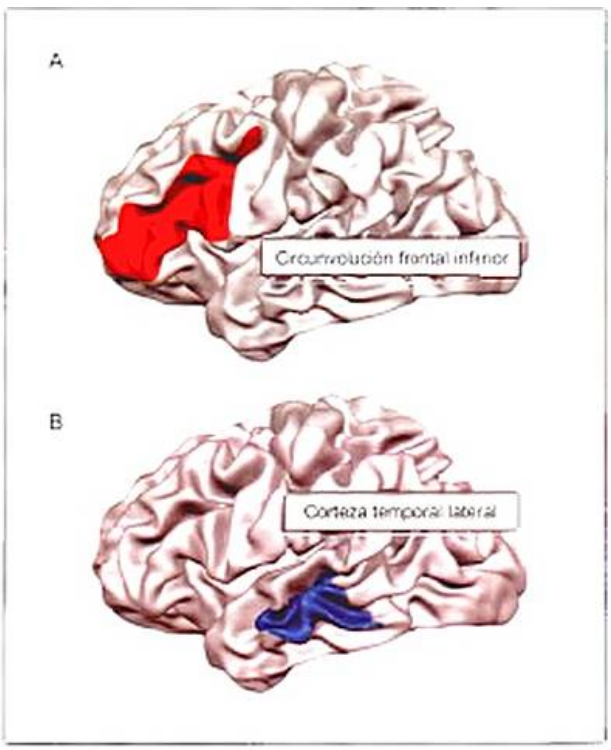


Figura 16-21. A) Circunvolución frontal inferior izquierda (en granate), cuya parte anterior está implicada en la memoria de trabajo semántica. B) Corteza temporal lateral izquierda (en azul).

la información mantenida en las áreas posteriores (corteza parietal inferior), cuando el material es de carácter visual, el campo ocular frontal lleva a cabo las funciones de manipulación, mientras que el surco intraparietal (área posterior) subyace al mantenimiento de la información espacial. (Para una explicación sobre la influencia modulatoria de la corteza prefrontal dorsolateral sobre la memoria de trabajo espacial, v. también Evidencia experimental, en Memoria de trabajo, en el cap. 29)

Cuando la información que se procesa se centra en las características de los objetos, son las áreas corticales occipitotemporales las que subyacen al mantenimiento de la información. Además, la corteza temporal cuenta con regiones que sustentan el mantenimiento de las diferentes categorías de objetos. Por ejemplo, la circunvolución fusiforme medial parece estar más implicada en la información relacionada con casas, mientras que la circunvolución fusiforme lateral lo está en la información relacionada con rostros. En ambos casos, el control de dicha información es ejercido por regiones frontales inferiores derechas.

La técnica de estimulación magnética transcraneal (EMT) (v. cap. 4 y Material web. Contenido complementario. Estimulación magnética transcraneal) aplicada a personas sanas ha permitido mostrar, junto con la observación de neuroimágenes funcionales y estudios clínicos, una disociación de la memoria de trabajo visual en sus componentes espacial y de objetos. En un estudio en el que se aplicó EMT sobre las cortezas parietal y temporal con el fin de interrumpir la actividad en dichas áreas, se mostró que cuando la estimulación dificultaba la actividad de las áreas parietales, el rendimiento en tareas de memoria de trabajo espacial empeoraba. Por el contrario, cuando la interrupción se producía en las áreas temporales, eran las tareas que implicaban el procesamiento de las características de los objetos las que veían mermada su ejecución. Esta disociación está en concordancia con el hecho de que existan dos vías diferenciadas en el procesamiento visual, las conocidas como vía del *qué* (ventral) y la vía del *dónde* (dorsal), que procesan la información de objetos y espacial respectivamente (para más información, v. cap. 10).

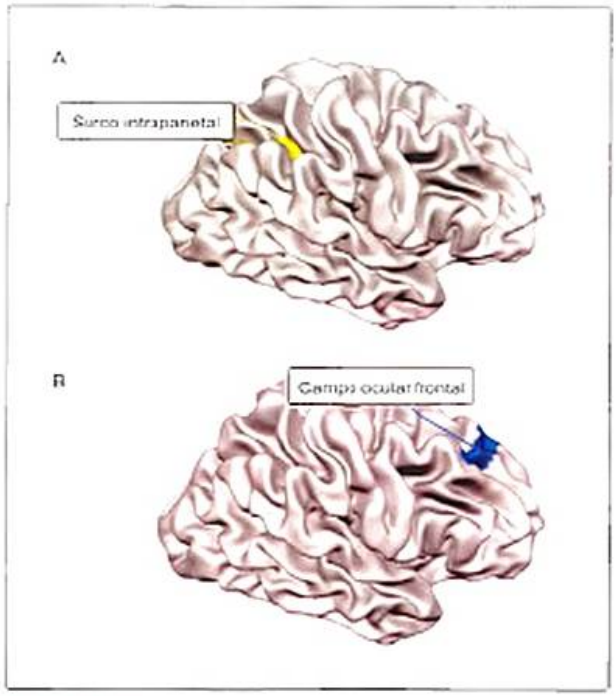


Figura 16-22. Surco intraparietal derecho (A; en amarillo) y campo ocular frontal derecho (B; en azul), implicados en la memoria de trabajo durante el procesamiento de material visual.

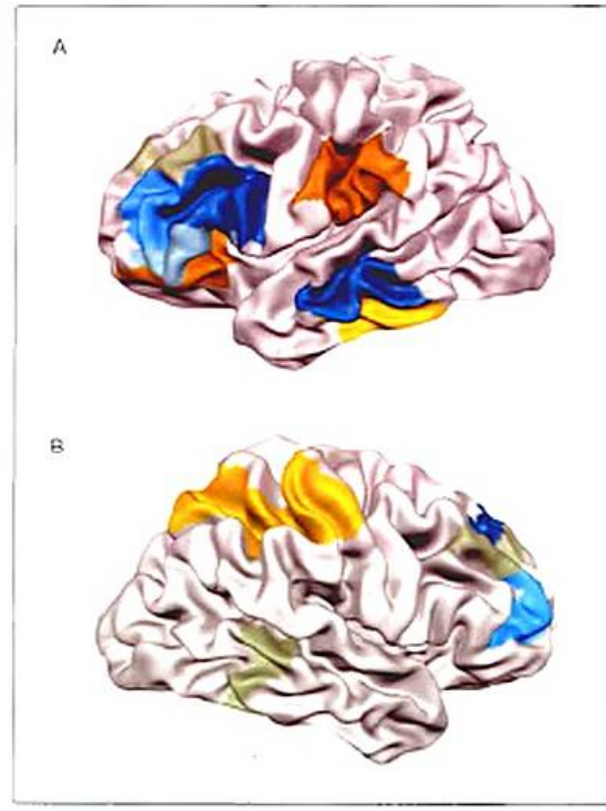


Figura 16-23. Principales áreas cerebrales implicadas en la memoria de trabajo verbal (A) y visual (B).

Por último, es importante señalar que la memoria de trabajo de otras modalidades sensoriales tiende a implicar a la corteza prefrontal dorsolateral y a las regiones sensoriales unimodales que sustentan el procesamiento de la información de cada modalidad, por ejemplo, la corteza auditiva en el caso de la audición o la corteza somatosensorial en el caso del tacto. (Se recomienda al lector la consulta sobre los experimentos de memoria vibrotáctil en monos en Experimentos, en Integración de procesos cognitivos, en el cap. 29)

En la figura 16-23 se pueden observar las principales áreas cerebrales implicadas en la memoria de trabajo tanto verbal como visual.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bailey CH, Chen M. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in Aplysia. Science 1983; 220:91-3.

Campo P, Maestu F, Ortiz T et al. Is medial temporal lobe activation specific for encoding long term memories? Neuroimage 2005;25: 34-42.

Corkin S, Amaral DG, González RG et al. H. M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 1997;17:3964-79.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. Nature 1996;380:499-505.

Fuster J, Alexander GE. Neuron activity related to short term memory. Science 1971;173:652-4.

Geffan D. Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. J Comp Physiol Psychol 1974;86:1100-9.

Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. Neuron 2003;37(5):877-88.

Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. Science 1998 May; 280(5365):921-4.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(8): 4398-403.

Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, Hartley T, Frackowiak RS, Burgess N. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. Hippocampus 2003;13(2):250-9.

Ranganath C, DeGutis J, D'Esposito M. Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. Cogn Brain Res 2004;20:37-45.

Sala DH, van der Kouwe AJ, Tech DS et al. Neuroimaging H.M.: a 10-year follow-up examination. Hippocampus 2006;16:936-45.

Snodgrass JG, Feenan K. Priming effects in picture fragment completion: support for the perceptual closure hypothesis. J Exp Psychol Gen 1990;119:276-96.

Spiers HJ, Burgess N, Maguire EA, Baxendale SA, Hartley T, Thompson PJ, O'Keefe J. Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. Brain 2001;124(Pt 12):2476-89.

Stern CE, Sherman SJ, Kirchhoff BA, Hasselmo ME. Medial temporal and prefrontal contributions to working memory tasks with novel and familiar stimuli. Hippocampus 2001;11:337-46.

Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. Proc Nat Aca Sci USA 1997;94:14792-7.

Warrington EK, Shallice T. Category specific semantic deficits. Brain 1984;107:827-51.

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. Science 1990; 250:288-90.

Revisiones

Bailey CH, Chen M. Structural plasticity at identified synapses during long-term memory in Aplysia. J Neurobiol 1989;20:356-72.

Barco A, Bailey CH, Kandel ER. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. J Neurochem 2006;97:1520-33.

Buckner RL. Beyond HERA: contributions of specific frontal brain areas to long-term memory retrieval. Psychon Bull and Rev 1996;3:20-38.

Buckner RL, Kelley WM, Petersen SE. Frontal cortex contributes to human memory formation. Nat Neurosci 1999;2:311-4.

Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. Neuron. 2002;35(4):625-41.

Fuster J. Distributed memory for both short and long term. Neurobiol Learn Mem 1998;70:268-74.

Gold P. Protein synthesis inhibition and memory: Formation vs amnesia. Neurobiol Learn Mem 2008;89:201-11.

Hawkins RD, Kandel ER, Bailey CH. Molecular mechanisms of memory storage in Aplysia. Biol Bull 2006;210:174-9.

Henke C. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. Nat Rev Neurosci 2010;11:523-32.

Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1030-8.

Kim JJ, Baxter MG. Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts. Trends Neurosci 2001;24:324-30.

Maguire EA, Burgess N, O'Keefe J. Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. Curr Opin Neurobiol. 1999;9(2):171-7.

Marrone DF, Petit TL. The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. Brain Res Rev 2002;38:291-308.

Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 2000;23: 649-711.

Martin SJ, Morris RG. New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. Hippocampus 2002;12:609-36.

McDonald RJ, Devan BD, Hong NS. Multiple memory systems: the power of interactions. Neurobiol Learn Mem 2004;82:333-46.

Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 1998;20:445-68.

Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. Rev Neurol 2005;40:289-97.

O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG, Jeffery KJ, Maguire EA. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1998 Aug 29;353(1373):1333-40.

Schacter, DL. Perceptual representation systems and implicit memory: Towards a resolution of the multiple memory systems debate. Ann NY Acad Sci 1990;608:543-67.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957;20:11-21; J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000;12:103-13.

Smith EE, Jonides J. Neuroimaging analyses of human working memory. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:12061-8.

Squire LR. The legacy of patient H. M. for neuroscience. Neuron 2009;61:6-9.

Thompson RF, Kim JJ. Memory systems in the brain and localization of a memory. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:13438-44.

Tulving E. How many memory systems are there? Am Psychol 1985;40:385-98.

Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. Hum Neurobiol 1987;6:67-80.

Libros

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The hippocampus book. Oxford: Oxford University Press, 2006.

Baddeley AD, Hitch G. Working memory. En: GH. Bower, ed. The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. New York: Academic Press, 1974; p. 47-89.

Corkin S. Permanent Present Tense: The Unforgettable Life of the Amnesic Patient, H. M. New York: Basic Books, 2013.

Eichenbaum H. Learning and memory. New York: WW Norton, 2008; p. 347.

González Rodríguez B, Muñoz-Marrón E. Estimulación de la memoria en personas mayores. Madrid: Síntesis, 2008.

Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley; 1949.

Kolb B, Whishaw IQ. Cerebro y conducta: una introducción. Madrid: McGraw-Hill; 2002.

Moscovitch M, Winocur G. The frontal cortex and working with memory. En: Stuss DT, Knight RT, eds. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press, 2002; p. 188-209.

Muñoz-Marrón E. Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica. Barcelona: UOC; 2009.
Redolar D. Bases neurales del aprendizaje. En Muñoz Marrón, E (Coordinadora). Psicología del Aprendizaje. Barcelona: Editorial UOC; 2009; p. 3-56.
Sacks O. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Barcelona: Anagrama; 2005; p. 27-44.
Schachter DL. Multiple forms of memory in humans and animals. En: Lynch G, ed. Memory systems of the brain. New York: Guilford Press; 1985.

Mecanismos sinápticos y moleculares del aprendizaje y la memoria

17

R. Miranda García, D. Adrover-Roig, I. Sánchez-Cubillo y E. Muñoz Marrón

Resumen conceptual

- ✓ Los distintos tipos de aprendizaje y memoria dependen de la actividad de sistemas cerebrales específicos. La función de estos sistemas depende asimismo de la actividad celular y sináptica a la que subyacen diversos mecanismos moleculares.
- ✓ La plasticidad cerebral es un mecanismo clave sobre el que se apoyan los procesos de aprendizaje y memoria. Cambios en la densidad, morfología y función sináptica sirven de base para la formación y mantenimiento de nuevos aprendizajes y memorias.
- ✓ El desarrollo de modelos animales de amnesia a través de la adaptación de diversas tareas relacionadas con formas específicas de aprendizaje ha permitido no solo incrementar nuestro conocimiento sobre las bases neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria, sino también conocer en detalle la importancia de la puesta en marcha de procesos de plasticidad sináptica y de mecanismos moleculares asociados.
- ✓ La memoria implica diferentes procesos de codificación, consolidación, recuperación y reconsolidación de la información. Desde el punto de vista celular, el fortalecimiento de memorias y su almacenamiento a largo plazo se ve asociado con procesos de síntesis proteica.
- ✓ Existen personas que pueden llegar a desarrollar una capacidad memorística muy por encima de lo normal. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar estos casos de «supermemoria» entre las que se incluyen la posible existencia de patrones específicos de conectividad entre redes cerebrales y alteraciones del balance de excitación/inhibición de la función sináptica.

Objetivos de aprendizaje

- Comprender los principios moleculares de la formación de nuevos aprendizajes.
- Entender la importancia del enriquecimiento ambiental para la formación de nuevas sinapsis y la mejora del aprendizaje y la memoria.
- Conocer los procesos neuronales implicados en los procesos de codificación, consolidación, reconsolidación y recuperación de la información.
- Asimilar los mecanismos cerebrales que median en la formación de falsos recuerdos.
- Conocer los correlatos neurobiológicos de la supermemoria en el síndrome del sabio.

MECANISMOS SINÁPTICOS Y BASES MOLECULARES DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Las capacidades de aprendizaje y memoria están sustentadas por patrones de actividad específicos en regiones concretas del cerebro. Uno de los principales retos de la neurociencia consiste en dar respuesta no sólo a la pregunta ¿qué regiones del encéfalo se asocian con determinados tipos de aprendizaje o memoria específicos?, sino también a la siguiente: ¿qué tipo de cambios ocurren en el cerebro cuando se produce un aprendizaje o cuando se adquiere, almacena, consolida o recupera una memoria? La respuesta a la primera pregunta, referente al sustrato neuroanatómico de las diferentes formas de aprendizaje y memoria, sería que estos son múltiples, ya que implican la existencia de diversos sistemas neurales de aprendizaje y memoria. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a estos procesos tienen un carácter más general o universal, teniendo en cuenta que las modificaciones cerebrales asociadas con el aprendizaje y la memoria responden a la propia capacidad de adaptación o plasticidad del sistema nervioso. No obstante, existen diferentes mecanismos de plasticidad que pueden verse implicados en formas particulares de aprendizaje y me-

moria y, por otro lado, diferentes formas de memoria podrían verse diferenciadas en función de la puesta en marcha de mecanismos moleculares específicos.

Plasticidad y enriquecimiento ambiental

Como ya se señaló en el capítulo 6, el término *plasticidad neural* se refiere a la capacidad del sistema nervioso de poder modificarse en función de las condiciones cambiantes del ambiente y de la experiencia, incluyendo la capacidad de readaptación o reparación ante lesiones. Tal flexibilidad del sistema nervioso puede operar tanto a nivel celular como a nivel subcelular en la forma de una plasticidad sináptica que implica cambios en las conexiones (o sinapsis) entre las células nerviosas.

Como se ha señalado en el capítulo 16, uno de los modelos más influyentes sobre las formas en que las redes neuronales se pueden ver modificadas por la experiencia provocando cambios en el comportamiento fue propuesto por Donald O. Hebb en 1949. El denominado *principio de Hebb* establece que la conexión entre dos neuronas se verá reforzada si ambas se ven activas al mismo tiempo. Según este principio, una sinapsis entre dos neuronas se fortalece cuando se produce una coincidencia en la actividad presináptica y postsináptica, es decir, si la neurona postsináptica es estimulada al tiempo que emite potenciales de acción (v. 1. 2. de 2. del cap. 16).

En 1973, Tim Bliss y Terje Lomo descubrieron que la respuesta postsináptica de neuronas hipocampales se veía incrementada tras ser estimuladas aplicando un breve tren de descargas eléctricas de alta frecuencia. Este aumento en la respuesta postsináptica implica un cambio duradero en la fuerza de la conexión entre neuronas, por lo que pasó a denominarse potenciación a largo plazo. Junto a la prolongación en el tiempo de este cambio en la eficacia sináptica, la potenciación a largo plazo presenta otra serie de características, como la especificidad, la asociatividad y la cooperatividad (descritas en detalle en el cap. 6) que han convertido a este fenómeno en un candidato ideal para explicar los cambios fisiológicos subyacentes al aprendizaje y a la memoria.

> La plasticidad sináptica no sólo implica cambios funcionales en las conexiones entre neuronas, como los cambios en el fortalecimiento sináptico, sino también modificaciones estructurales que afectan al número, la forma y el tamaño de las sinapsis.

En la década de 1960, Mark D. Rosenzweig et al. realizaron una serie de experimentos pioneros sobre el efecto de manipulaciones ambientales sobre el desarrollo cerebral. Estos estudios demostraron que el enriquecimiento ambiental en roedores tenía importantes repercusiones sobre el desarrollo cerebral, provocando incrementos en el peso del cerebro y en el grosor de la corteza cerebral. Más tarde, William Greenough et al. demostrarían que los cambios volumétricos en regiones específicas de la corteza cerebral, asociados al enriquecimiento ambiental, podrían explicarse por incrementos en el número de sinapsis y de la longitud de las dendritas. Además, esta capacidad de remodelación estructural de las sinapsis no se restringe a períodos críticos del desarrollo. Numerosas evidencias posteriores han constatado que la plasticidad sináptica se mantiene a lo largo de toda la vida.

Una vez demostrado que el enriquecimiento ambiental estimula la plasticidad estructural en numerosas regiones corticales y subcorticales, quedaba pendiente resolver la cuestión crítica de la función a la que podrían servir tales cambios anatómicos.

> Mediante la utilización de distintos paradigmas de enriquecimiento ambiental, basados fundamentalmente en potenciar la actividad sensorial, motora, social y cognitiva en animales experimentales, se ha observado una relación entre la estimulación de fenómenos plásticos y una mejora de la funciones cognitivas, incluyendo importantes beneficios sobre las capacidades de aprendizaje y memoria.

En la década de 1990, May-Britt Moser et al. demostraron que ratas expuestas a ambientes complejos mostraban una mejora en la adquisición de un aprendizaje espacial en el *laberinto acuático de Morris* (v. cap. 16, Material web, Contenido complementario, Laberinto acuático de Morris: evaluación del aprendizaje y la memoria espaciales).

Frente a ratas mantenidas en condiciones de estabulación estándar o en condición empobrecida por aislamiento, las enriquecidas aprendían de forma más rápida y precisa. Las observaciones realizadas de los árboles dendríticos de neuronas piramidales del campo CA1 del hipocampo teñido con la técnica de Golgi, mostraron un incremento en el número de espinas dendríticas en ratas enriquecidas, hecho que sugirió la existencia de un aumento en el número de sinapsis hipocampal que podría explicar la mejora en el rendimiento cognitivo (fig. 17-1). Estos resultados supusieron una confirmación de una posible función de la reorganización estructural inducida por enriquecimiento, previamente observada por autores como Rosenzweig y Greenough.

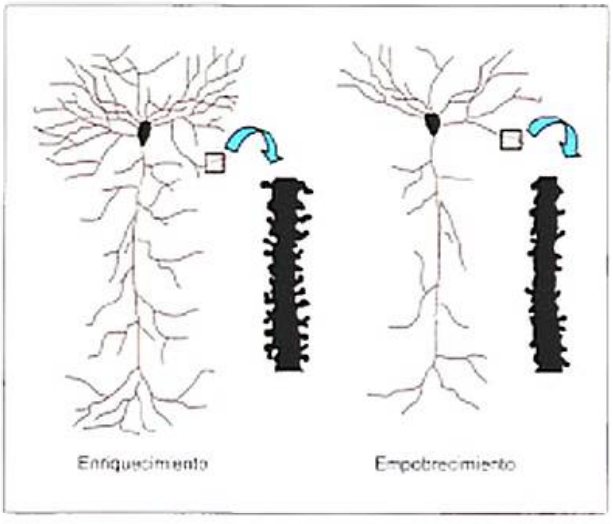


Figura 17-1 Enriquecimiento frente a empobrecimiento. Cambios en la complejidad del árbol dendrítico y en la densidad de espinas dendríticas en neuronas de animales tras enriquecimiento o empobrecimiento ambiental.

Reorganización sináptica estructural y aprendizaje

La reorganización estructural de contactos sinápticos se ha visto asociada con el establecimiento de nuevos aprendizajes y la consolidación de memorias. En formas de aprendizaje no asociativo, como la *habituación* y la *sensibilización*, se ha sugerido que una disminución o un aumento a largo plazo del número de contactos sinápticos podrían subyacer a la reducción o al aumento de la respuesta conductual derivados de la experiencia repetida con un estímulo. De forma similar, numerosos estudios han relacionado cambios en la densidad y en las características anatómicas de las sinapsis con la consolidación de formas de memoria explícita.

Las modificaciones en el número y la organización de sinapsis parecen, pues, asociarse con la adquisición de aprendizajes y la consolidación de memorias a largo plazo. Según la hipótesis de plasticidad sináptica y la memoria (v. cap. 6), «la plasticidad sináptica activo-dependiente es inducida en las sinapsis apropiadas durante la formación de la memoria, y es tanto necesaria como suficiente para el almacenamiento de información subyacente al tipo de memoria mediado por el área cerebral en el cual la plasticidad es observada». Esta hipótesis sostiene que cambios plásticos de la función sináptica son esenciales para que se puedan formar aprendizajes. Generalmente, los cambios en la función sináptica van asociados con cambios estructurales que están precedidos por procesos de síntesis proteica.

> El cambio en la expresión genética y la correspondiente puesta en marcha de nueva síntesis proteica es precisamente un mecanismo que permite identificar la conversión de las memorias a corto plazo en memorias a largo plazo.

Aprendizaje relacional espacial en mamíferos

La reorganización estructural de sinapsis y los cambios en la densidad de contactos sinápticos es un proceso que se puede observar igualmente en diferentes formas de aprendizaje. El *aprendizaje espacial* implica la habilidad de encontrar un lugar haciendo uso de diferentes estrategias de orientación, que requieren procesar y relacionar la información del entorno en conjunción con otras informaciones internas que demarcan la posición de un individuo en el espacio. Este tipo de aprendizaje depende de la memoria espacial, la cual se encarga de codificar, almacenar y permitir la recuperación de información sobre localizaciones espaciales específicas.

La naturaleza relacional de este aprendizaje ha hecho que se haya pretendido asociar esta habilidad con estructuras del lóbulo temporal directamente implicadas en la memoria explícita o declarativa, como el hipocampo. Tal como hemos ido viendo a lo largo del capítulo 16, la investigación sobre el papel del hipocampo en formas de aprendizaje explícito se vio estimulada a raíz de observar que las lesiones hipocampales producían un cuadro de amnesia aguda en seres humanos. En particular, la descripción a finales de la década de 1980 del caso del paciente H. M. (v. Modelos de amnesia, más adelante; v. también cap. 16, Memoria relacional dependiente del hipocampo), dio comienzo a una intensa actividad experimental en laboratorio, que trató de desarrollar modelos animales y tareas específicas de aprendizaje, para reproducir los déficits de memoria derivados de la lesión hipocampal y determinar con precisión la base neuroanatómica de los procesos de aprendizaje y memoria.

Entre las décadas de 1970 y 1980 se produjeron importantes avances en la investigación animal, con el desarrollo de tareas de aprendizaje que permitían evaluar aspectos declarativos de la memoria y no sólo formas de memoria implícita que no se veían afectados en la amnesia. Una de las contribuciones más importantes al desarrollo de una prueba de laboratorio que permitiría evaluar formas de memoria relacional en animales llegó de la mano de Richard G. Morris, quien desarrolló un laberinto acuático con el que fue posible determinar que la capacidad de aprendizaje espacial de tipo relacional en roedores depende de la integridad estructural y funcional del hipocampo (fig. 17-2).

Por otra parte, estudios más recientes de neuroimagen funcional han demostrado en seres humanos que, al realizar tareas de *orientación espacial*, se produce igualmente una activación específica de la región del hipocampo. Tal como hemos señalado en el capítulo 16, el grupo de investigación de Eleanor Maguire en el *University College of London* evaluó las habilidades de orientación espacial de individuos en diversas tareas de orientación por realidad virtual y encontró una importante asociación entre el conocimiento de lugares y la habilidad para alcanzarlos con la activación del hipocampo derecho. Asimismo, el mismo grupo observó que el entrenamiento en habilidades espaciales puede estar asociado con cambios en las características anatómicas del hipocampo. En un estudio de resonancia magnética (RM) comprobaron que la parte posterior del hipocampo de taxistas londinenses, entrenados en las habilidades espaciales, era significativamente mayor respecto a individuos de control sin un entrenamiento específico en navegación espacial. Este aumento del volumen del hipocampo se relacionaba, además, con el tiempo que llevaban los taxistas ejerciendo su profesión, lo que sugería que incrementos en la demanda funcional pueden estimular los procesos de plasticidad hipocampales (v. cap. 16).

> El análisis de casos de pacientes con lesión cerebral, junto con experimentos de laboratorio con modelos animales y estudios de neuroimagen funcional en seres humanos, han permitido establecer una relación inequívoca entre estructuras del lóbulo temporal medial como el hipocampo y la adquisición de aprendizajes complejos y la formación de memorias de tipo relacional.

Los cambios estructurales que afectan al volumen del hipocampo, como los observados en los taxistas londinenses, pueden deberse a procesos de crecimiento dendrítico y generación de nuevas sinapsis, como se había observado con respecto al enriquecimiento ambiental. Diversos estudios en roedores han tratado de evaluar si, en efecto, el aprendizaje espacial y la consolidación de la memoria espacial llevan asociados cambios en la densidad sináptica del hipocampo. Aunque los resultados de estos trabajos no están de acuerdo en el período

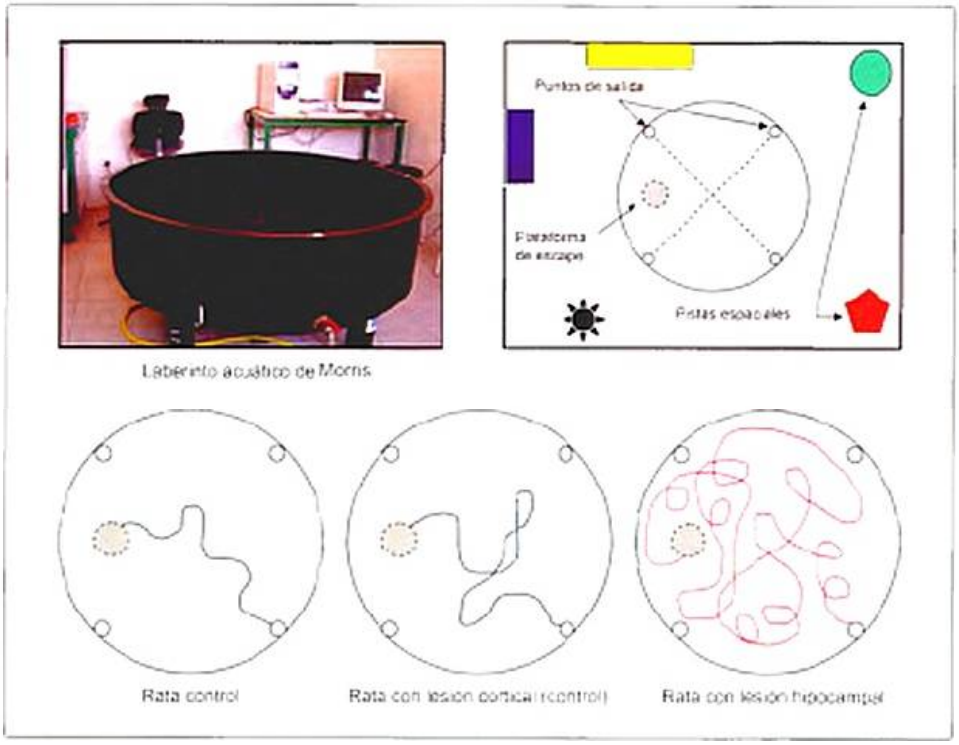


Figura 17-2. Laberinto acuático de Morris y representación de las trayectorias de escape empleadas por ratas con lesión hipocampal frente a los grupos de control.

en que se pueden producir tales cambios, existiendo diferencias dependientes del nivel de entrenamiento, parece claro que es posible observar modificaciones postentrenamiento transitorias del número de sinapsis en regiones específicas del hipocampo. O'Malley et al. (2000) entrenaron a ratas en una única sesión con cinco ensayos en el laberinto de Morris y observaron un incremento en el número de espinas dendríticas en el giro dentado 6 horas más tarde, pero no a las 72 horas postentrenamiento, momento en el que se observó una vuelta a los valores iniciales de densidad de espinas. Resultados similares fueron obtenidos por Eyre et al. (2003), aunque empleando un entrenamiento diferente. Estos autores entrenaron a las ratas en un total de 12 ensayos distribuidos en tres sesiones y observaron un incremento transitorio en el número de sinapsis del giro dentado a las 3 horas postentrenamiento.

¡ Estos hallazgos sugieren que existe una ventana temporal bastante corta en la que se producirán, en asociación con incrementos en la síntesis de proteínas, los mayores cambios plásticos, que implican variaciones en la densidad o el número total de sinapsis. Estos cambios sinápticos tienen un carácter transitorio y se producen coincidiendo con el periodo de consolidación temprana de la memoria, comenzando una vez adquirido el aprendizaje o finalizado el entrenamiento.

Reorganización estructural y potenciación a largo plazo

Según la hipótesis de la plasticidad sináptica y memoria previamente comentada, los cambios plásticos asociados al establecimiento de nuevos aprendizajes y memorias se estarían produciendo en las sinapsis implicadas específicamente en dichas funciones. En un sencillo experimento, Toni et al. (1999) indujeron la potenciación a largo plazo en cultivos organotípicos de hipocampo (v. texto complementario siguiente) de rata y, durante la preparación de las lonchas de tejido para su observación ultraestructural en el microscopio electrónico, emplearon una técnica de precipitado de trioxalato cromato de potasio (v. texto complementario referente a este precipitado) para revelar la acumulación de calcio en las espinas dendríticas inducida por estimulación de alta frecuencia.

› **Cultivos organotípicos de hipocampo.** Un cultivo celular es un procedimiento experimental que consiste en aislar células de un organismo y mantenerlas en condiciones artificiales, permitiendo su crecimiento y supervivencia sobre un sustrato físico. Los cultivos pueden realizarse a partir de neuronas disociadas o a partir de lonchas de tejido nervioso, conocidos éstos últimos como cultivos organotípicos. Los cultivos organotípicos tomados de lonchas de hipocampo conservan su identidad estructural y funcional y se pueden mantener *ex vivo* durante horas. Este procedimiento de cultivo permite estudiar las propiedades funcionales del hipocampo aislado, disponiendo electrodos de registro y estimulación sobre las lonchas de tejido. Asimismo, es posible realizar un examen microscópico estructural posterior para analizar las modificaciones sinápticas hipocampales asociadas con los cambios funcionales inducidos por la estimulación eléctrica.

El análisis de las sinapsis reveló la presencia de una secuencia de cambios morfológicos que afectaba específicamente a las sinapsis activadas que habían resultado marcadas con el precipitado de calcio. En un intervalo rápido de tan sólo 30 minutos tras la inducción de la potenciación a largo plazo se observó un incremento en el número de sinapsis con una densidad postsináptica perforada. Este aumento en la proporción de sinapsis perforadas fue, además, seguido por un incremento en la proporción de axones que contactaban dos o más espinas dendríticas que se correspondían con sinapsis múltiples. Esta secuencia de cambios morfológicos se ha relacionado con el incremento neto en número de sinapsis encontrado tras la inducción de la potenciación a largo plazo y la formación de nuevos aprendizajes (Fig. 17-3).

> **Precipitado de trioxalato cromato de potasio.** La técnica de precipitado de trioxalato cromato de potasio permite revelar la presencia de calcio intracelular en preparaciones de sistema nervioso observadas a través del microscopio electrónico. Durante la preparación del tejido se introducen las muestras en una solución de trioxalato cromato de potasio ($K_3CrIC_2O_4]_3 \cdot 3H_2O$) y tetróxido de osmio ($OsO_4$) que reacciona con el calcio provocando la formación de productos electrodensos. Estos productos son reconocidos a través del microscopio como manchas negras que señalan la localización del calcio.

El incremento en la densidad de sinapsis perforadas ha sido demostrado por diversos autores en diferentes regiones del hipocampo. No obstante, todavía existe cierto debate respecto a la función de estas sinapsis en el incremento de la eficacia sináptica subyacente a la potenciación a largo plazo, así como en la remodelación estructural observada durante el desarrollo normal o en respuesta a lesiones del sistema nervioso central (SNC). La perforación de las sinapsis resulta de la movilización de moléculas de adhesión celular para permitir la acomodación de las vesículas presinápticas durante períodos de elevada actividad sináptica. Por esta razón, se ha sugerido que la perforación de la densidad postsináptica, en lugar de suponer un paso intermedio en la división y multiplicación de las sinapsis, tendría como objeto aumentar la eficacia sináptica modificando las características geométricas de éstas. Como resultado de la perforación, en las terminales presinápticas se generan varias zonas de liberación independientes que permiten alterar la concentración intracelular de calcio y, consecuentemente, incrementar la probabilidad de liberación de neurotransmisor.

> Diferentes trabajos han demostrado un incremento en la densidad de sinapsis perforadas en distintas regiones del hipocampo. Se ha sugerido que la perforación de la densidad postsináptica tendría como objeto aumentar la eficacia sináptica.

Mecanismos moleculares implicados en la formación de memorias a corto y largo plazo

> La memoria, en una dimensión temporal, implica diferentes procesos que marcan puntos concretos en el camino hacia su estabilización desde una memoria lábil a corto plazo hasta una memoria resistente a largo plazo.

La información primero es codificada, luego almacenada a corto plazo y, posteriormente, consolidada, formándose una memoria estable y que puede perdurar durante años (v. Fases

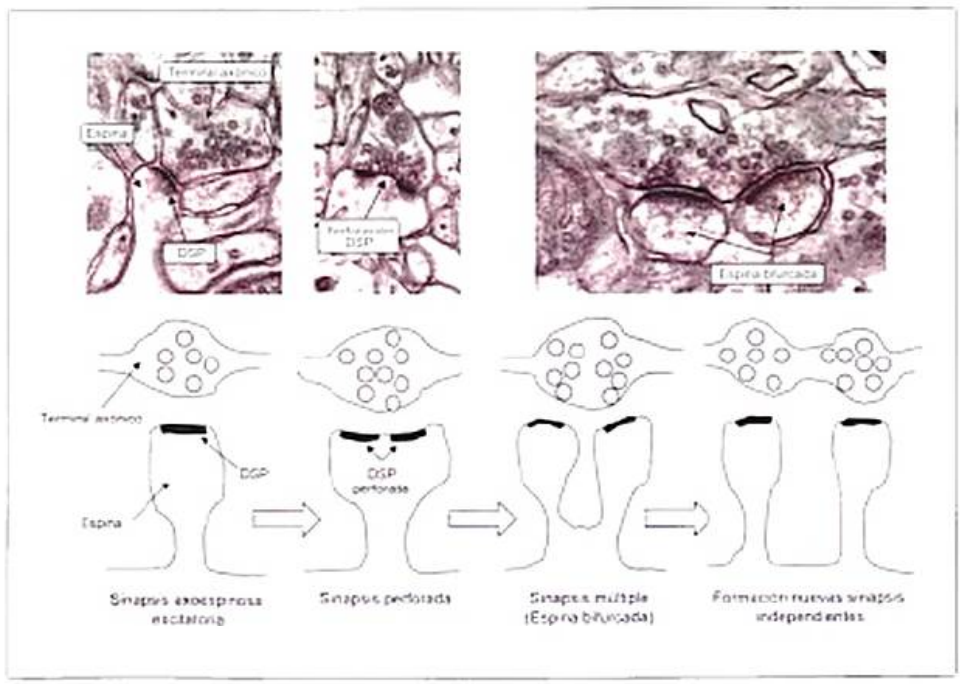


Figura 17-3. Modificación estructural de sinapsis. Cambios observados en la estructura de las sinapsis en relación con períodos de incremento de actividad sinaptogénica, expresión de potenciación a largo plazo y formación de nuevas memorias. DSP: densidad postsináptica. Microfotografías realizadas por microscopia electrónica.

del proceso de aprendizaje y memoria, más adelante, para más información).

> La conversión de una memoria a corto plazo en una memoria a largo plazo implica un proceso de síntesis proteica seguido por modificaciones en el número de contactos sinápticos.

En el estudio de las bases moleculares de la consolidación de la memoria, uno de los problemas fundamentales existentes, sin una clara solución, se refiere a la coordinación o convergencia temporal entre los procesos moleculares y los propios procesos de la memoria. En otras palabras, no está claro cómo los rápidos procesos moleculares pueden ser responsables o dar cuenta de las memorias a largo plazo, las cuales pueden llegar a perdurar durante muchos años.

Los mecanismos que subyacen al almacenamiento de información a largo plazo pueden implicar un aumento de la liberación de neurotransmisores o una prevalencia mayor de éstos en la sinapsis, la coincidencia de dos o más *inputs* y la participación de *inputs* neuromoduladores. Estas señales podrían iniciar el período que se ha denominado de *consolidación sináptica*, que implica una modificación postraduccional de proteínas sinápticas, inducida por cascadas intracelulares de transducción, seguido por una activación de factores transcripcionales, modulación de la expresión de genes (genes de expresión temprana y luego de expresión tardía) en la sinapsis y el soma celular, reorganización de las proteínas sinápticas (incluidos receptores de membrana y elementos del citoesqueleto), culminando el proceso en una posible reorganización sináptica estructural.

Según los estudios realizados en *Aplysia* (para una explicación detallada de los mecanismos neuronales de este invertebrado, v. caps. 6 y 16 y Material web, Contenido complementario, Plasticidad sináptica en sistemas nerviosos simples: el modelo de *Aplysia*), se ha podido detallar la secuencia de fenómenos moleculares subyacentes a la memorización a corto y largo plazo. Dichos mecanismos pueden ser aplicados a otros modelos y sistemas más complejos.

Las formas de memoria a corto plazo dependen de la modificación de proteínas preexistentes por acción de diferentes proteínas-cinasas, que dan por resultado cambios en la efectividad de las sinapsis preexistentes. Tal como hemos visto en el capítulo 16, en el reflejo de retirada de la branquia en *Aplysia*, la estimulación de las neuronas sensoriales produce un incremento de la actividad del enzima adenilato ciclasa en la sinapsis con la neurona motora. La adenilato ciclasa convierte al adenosintrifosfato (ATP) en segundo mensajero, adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), el cual se une a la proteína-cinasa A (PKA), cuyas subunidades catalíticas liberadas pueden así fosforilar sustratos como canales iónicos o activar la maquinaria de exocitosis en el terminal presináptico de la neurona sensorial, conduciendo a un incremento en la disponibilidad de neurotransmisor y a su liberación [redacted].

En el caso de la memorización a largo plazo, además de la participación de proteínas-cinasas como la PKA y la proteína-cinasa activada por mitógeno (MAPK), se requiere expresión genética regulada por la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (CREB) y nueva síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y de proteínas. Finalmente, la estabilización de la memoria a largo plazo se ve comúnmente asociada con la generación de nuevos contactos sinápticos. La estimulación repetitiva causa un incremento en los niveles y la persistencia de AMPc en la sinapsis entre la neurona sensorial y la neurona motora. Las subunidades catalíticas de PKA en la neurona sensorial pueden dirigirse al núcleo celular y reclutar la MAPK. Dentro del núcleo, la PKA y MAPK fosforilan y activan el factor de transcripción CREB, que actúa sobre genes de respuesta o expresión inmediata. Un primer gen conduce a la síntesis de la enzima ubiquitina-hidrolasa, que favorece la degradación de la subunidad inhibitoria reguladora de la actividad de la PKA. Esta acción proteolítica de la ubiquitina-hidrolasa conduce a una actividad fosforilante persistente de la PKA sobre sus proteínas sustrato (canales o maquinaria de exocitosis). Por otro lado, un segundo gen de respuesta inmediata (C/EBP), en conjunción con un factor activador de transcripción, activan otros genes de respuesta tardía como el factor de elongación 1α (EF-1α) asociados con la formación de nuevas sinapsis entre la neurona sensorial y la neurona motora encargada de regular la contracción de la branquia [redacted].

> Diversos estudios celulares y moleculares han puesto de manifiesto que tanto las memorias implícitas como las explícitas dependen para su codificación y almacenamiento en el cerebro de modificaciones en la fuerza y la estructura de las sinapsis.

Además, parte de los mecanismos moleculares implicados en la formación de ambos tipos de memoria son comunes. Como se describe en el capítulo 6, de forma similar a la facilitación a corto y a largo plazo de la respuesta de retirada de la branquia en *Aplysia*, para la expresión de formas tempranas y tardías de potenciación a largo plazo en el hipocampo y el establecimiento de nuevos aprendizajes en mamíferos se requieren dos sucesos clave: *a*) la modificación de proteínas preexistentes en la sinapsis por acción equilibrada de proteínas-cinasas y fosfatasas y *b*) la activación de factores de transcripción nucleares que modulan la expresión genética, induciendo nueva síntesis de proteínas que afectarán a la función y a la estructura sinápticas.

Esta serie de cambios culminan tanto en la remodelación estructural de sinapsis preexistentes como en el crecimiento de nuevas sinapsis. Dichos cambios constituyen una de las posibles soluciones actuales para entender el mecanismo por el cual una memoria a corto plazo puede pasar a estabilizarse en la forma de una memoria largo plazo, con capacidad de perdurar durante toda una vida.

> En definitiva, las investigaciones realizadas hasta la fecha han podido constatar que la experiencia cambia físicamente la estructura del cerebro y que tales cambios son los que parecen sostener los recuerdos.

Modelos de amnesia

Desde la década de 1920 y hasta los inicios de la década de 1950, el psicólogo norteamericano Karl Lashley se dedicó a explorar los circuitos neuronales que subyacen al recuerdo de las soluciones de los laberintos aprendidos tanto por ratas como por monos de laboratorio. Lashley pensaba que los recuerdos debían estar representados en aquellos circuitos perceptivos y motores que se utilizan para aprender soluciones a los problemas, por lo cual procedió a realizar extirpaciones o desconectar regiones cerebrales para provocar amnesia. Sin embargo, no tuvo el éxito esperado, dado que halló que la gravedad del trastorno mnésico se relacionaba más con el tamaño de la lesión practicada que con su localización. Sin embargo, esta concepción antilocalizacionista cambiaría a finales de la década de 1950 con el paciente H. M., estudiado por William Scoville.

Tal como se ha señalado en el capítulo 16, la descripción en 1957 del caso del paciente H. M. a cargo de W. Scoville y Brenda Milner supuso el comienzo de una nueva era revolucionaria en la investigación sobre la memoria. Con el objeto de poder reproducir los déficits de memoria en H. M. el propio William Scoville reprodujo la lesión de H. M., descrita anteriormente en el capítulo 16, en monos *Rhesus* (*Macaca mulatta*). Sin embargo, en las primeras evaluaciones de su memoria en tareas de discriminación visual (las cuales implicaban la comparación demorada de pares de estímulos), no se observó déficit alguno. Estos primeros resultados negativos obtenidos tanto en monos como en otros modelos de roedores radicaban en la naturaleza no declarativa de las tareas. A pesar de la lesión, los animales podían aprender las tareas de forma gradual a través del establecimiento de hábitos, una forma de aprendizaje implícito que, tal como hemos señalado en el capítulo anterior, depende de la integridad del sistema de los ganglios basales y no del lóbulo temporal medial (para más información sobre el papel de los ganglios basales en el aprendizaje, v. Aprendizaje y memoria implícitos, en el cap. 16).

Modelos animales de amnesia: emparejamiento y no emparejamiento demorado a la muestra

Los primeros modelos animales válidos que permitieron estudiar la amnesia del lóbulo temporal medial se consiguieron a raíz de evaluar la memoria visual de reconocimiento de objetos en pruebas de ensayo único.

En 1974, David Gaffan publicó un estudio en el que se evaluaba el efecto de lesiones del fórnix (vía de comunicación entre el hipocampo y otras estructuras del sistema límbico, como los cuerpos mamilares) (v. diagrama sobre las vías de comunicación entre el fórnix y otras estructuras límbicas, en [illegible]) sobre el rendimiento de monos en una tarea conocida hoy como *emparejamiento demorado a la muestra* (*delayed matching to sample*, DMS).

Esta tarea se compone de una fase de muestra y de una fase de prueba. En la fase de muestra se presenta a los monos un objeto. Al desplazarlo, los monos encuentran un trozo de comida que funciona como reforzador. Tras un intervalo de tiempo determinado (período de demora), se pasa a la fase de prueba o ensayo de retención, en la cual se presenta el objeto anterior junto con otro nuevo. Los monos, previamente entrenados para responder seleccionando el objeto familiar, tienen que juzgar qué objeto fue el presentado en primer lugar, para

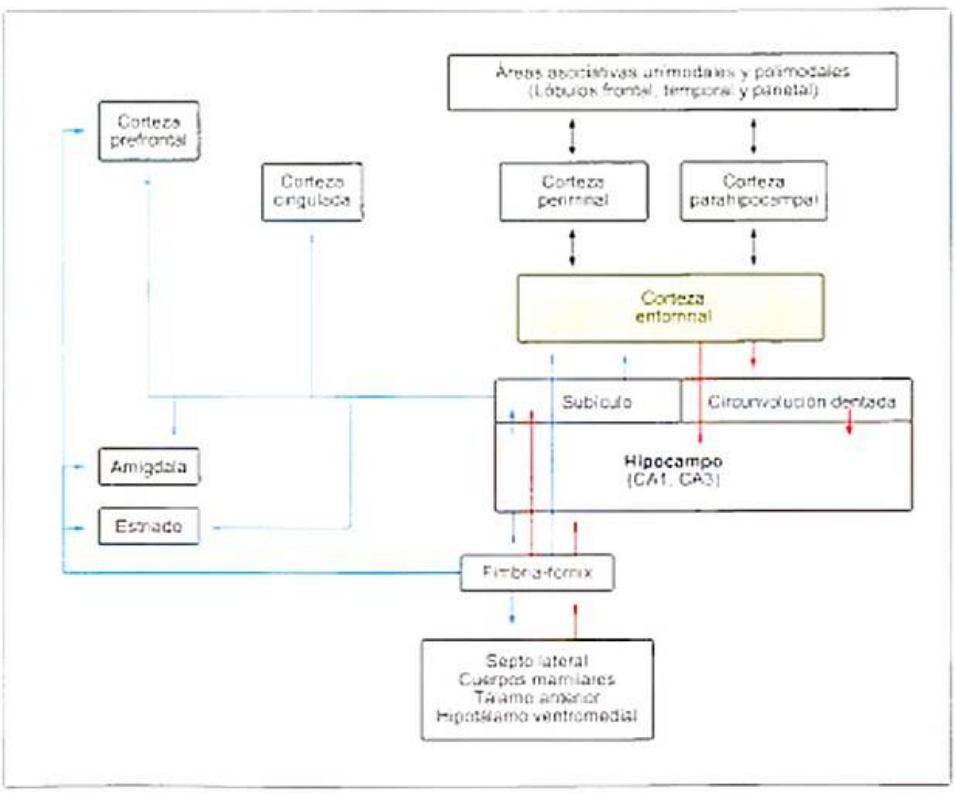


Figura 17-4. Conexiones del hipocampo con el sistema límbico. En azul, vías aferentes hipocampales; en rojo, vías eferentes hipocampales.

encontrar la comida. Modificando el intervalo entre la fase de muestra y la de prueba (período de demora), Gaffan observó que los monos lesionados podían rendir normalmente en intervalos cortos de unos pocos segundos, pero al incrementar la demanda de memoria con intervalos largos, por encima del minuto, su rendimiento decaía, demostrando importantes déficits en memoria. Estos primeros resultados en monos indicaban que la alteración de la función del hipocampo, sin afectar a las cortezas adyacentes, sería determinante para explicar los déficits de memoria en pacientes con lesión del lóbulo temporal. Sin embargo, el tipo de lesión practicada (transección del fórnix) no reproducía fielmente lesiones extensas como las del paciente H. M., por lo que se hizo necesario desarrollar nuevos modelos que produjeran similares déficits de memoria practicando diferentes tipos de lesión.

La confirmación definitiva de un modelo de amnesia en primates llegó derivada del trabajo de Mortimer Mishkin y colaboradores con el desarrollo de la tarea de *no emparejamiento demorado a la muestra (delayed nonmatching to sample*, DNMS). En esta tarea se neutraliza la adquisición de la regla, aprovechando la tendencia natural de los monos a dirigirse hacia estímulos novedosos. Nuevamente, la tarea de DNMS estaba compuesta por un ensayo de muestra y un ensayo de retención, separados por un período de demora variable, si bien en esta versión los monos son entrenados para escoger el objeto novedoso en la prueba de elección [fig.].

Tras el entrenamiento de los monos, Mishkin (1978) les practicó una serie de lesiones progresivas, extendiendo el daño desde el hipocampo a la amígdala y a las regiones corticales adyacentes. Al evaluar la memoria de reconocimiento mediante el empleo de intervalos de retención cortos y largos, encontró que los mayores déficits se producían con lesiones combinadas del hipocampo y la amígdala, especialmente en intervalos largos de retención. Estos resultados fueron confirmados por diversos estudios posteriores, si bien en la actualidad se sabe que la contribución de la amígdala no es tan crítica como la de las regiones corticales adyacentes al hipocampo que resultaban dañadas al tratar de lesionar al hipocampo o la propia amígdala.

El modelo de amnesia experimental en primates ha sido igualmente extendido a roedores. Mumby et al. (1990) desarrollaron una tarea en la que ratas confinadas en una caja experimental (caja de Mumby), dividida en tres estancias, podían encontrar comida desplazando objetos, tal como se había probado con monos. La tarea comienza dejando a las ratas acceso a un objeto novedoso, el cual explorarán y desplazarán hasta encontrar el refuerzo (ensayo de muestra). Posteriormente (ensayo de retención), se permite el acceso a la zona opuesta de la caja experimental, donde se presentan dos objetos, uno familiar y otro novedoso, bajo el que se sitúa la comida. Siguiendo el paradigma de no emparejamiento a la muestra, las ratas acometerán con éxito este ensayo de prueba si desplazan el objeto novedoso para acceder a la comida [fig.]. Las características del diseño de la tarea permiten modificar el intervalo de retención (período de demora) y que la prueba se llegue a realizar sin necesidad de coger al animal, reduciendo posibles efectos de distracción y estrés en los roedores. Como se había mostrado en el caso de monos, la memoria de las ratas en esta tarea de DNMS se ve alterada profundamente con lesiones que afectan al hipocampo y regiones corticales adyacentes en ensayos con intervalos amplios de retención.

> En conjunto, los resultados obtenidos en tareas de DNMS en monos y ratas, los cuales han evidenciado un deterioro del recuerdo con intervalos de demora grandes, con las habilidades perceptivas y procedimentales conservadas, suponen una prueba experimental de un déficit de memoria declarativa con amnesia anterógrada, similar al presentado por H. M. La observación de tales déficits tras lesiones combinadas del hipocampo con las cortezas adyacentes parahipocampal, perirrinal y entorrinal [v. cap. 16, Figs. 16-13 y 16-14], descartando la amígdala, ponen de manifiesto que éstos son los componentes fundamentales del sistema de memoria del lóbulo temporal.

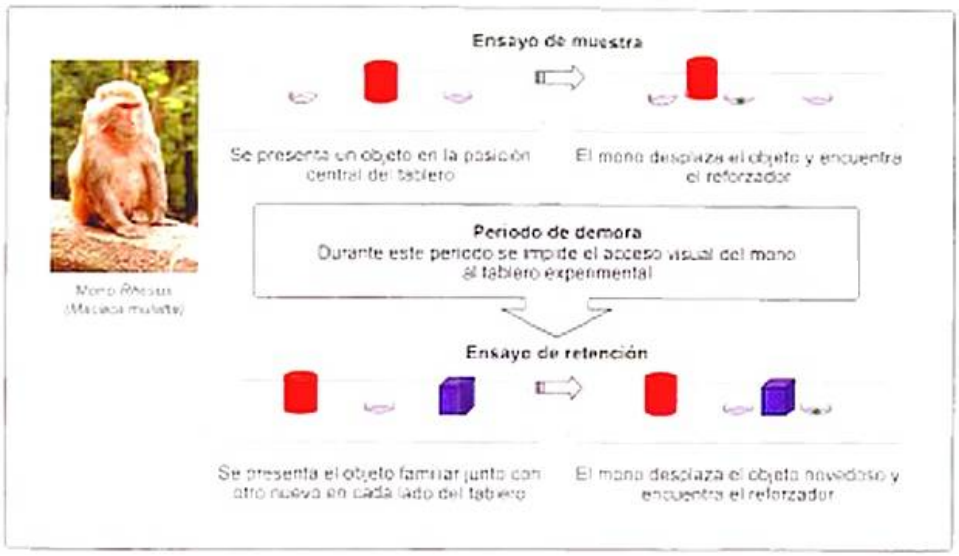


Figura 17-5. Tarea demorada de no emparejamiento a la muestra, empleada en los experimentos con monos.

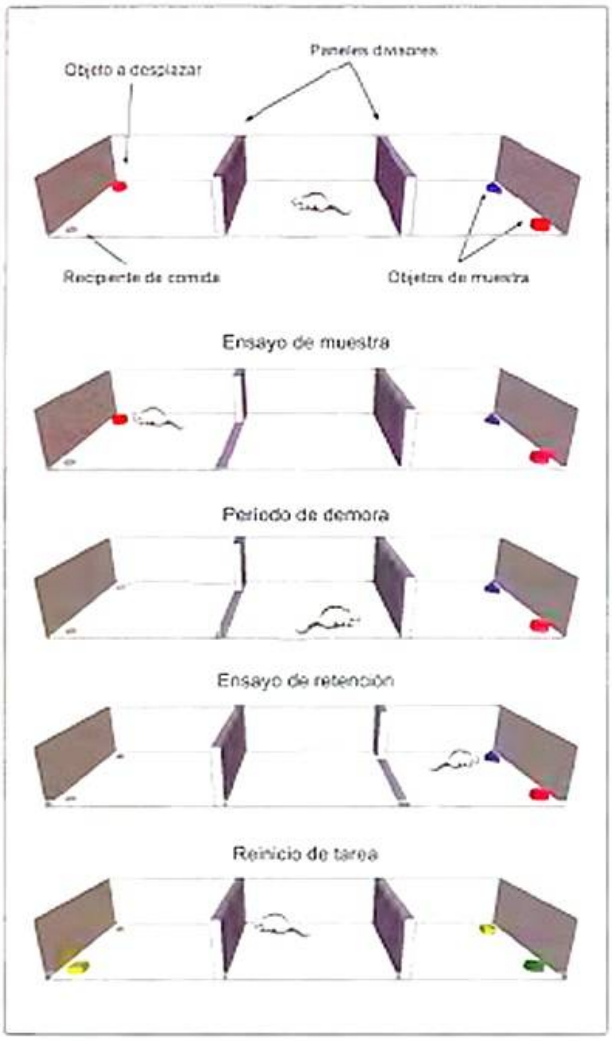


Figura 17-6. Adaptación de la tarea demorada de no emparejamiento a la muestra, para el estudio de la memoria en roedores mediante el empleo de la caja de Mumby.

Amnesia retrógrada graduada temporalmente

Una característica fundamental en la amnesia presentada por H. M. y otros pacientes con lesiones similares es su incapacidad para formar nuevos recuerdos, manteniéndose prácticamente intacta la memoria para los hechos remotos acontecidos años antes del trauma. Esto hizo pensar que el sistema del lóbulo temporal medial tenía un papel en la memoria limitado a un corto período de tiempo tras el aprendizaje. Debido a las dificultades metodológicas para evaluar de forma sistemática y fiable la amnesia retrógrada en pacientes, se han empleado modelos animales para controlar el nivel de entrenamiento en tareas específicas previo a la lesión de estructuras del lóbulo temporal medial. Los estudios realizados en diferentes especies de roedores y monos evalúan la retención de material aprendido en función del intervalo de tiempo transcurrido entre el entrenamiento y la lesión. Tomados en conjunto, los resultados obtenidos en distintas especies entrenadas en pruebas de reconocimiento de objetos, y otros aprendizajes dependientes del sistema de memoria del lóbulo temporal medial, han sugerido que el rendimiento en memoria va disminuyendo a medida que se hace más corto el intervalo entre el aprendizaje y la lesión. Estos experimentos ponen de manifiesto que las lesiones del lóbulo temporal medial, tal como sucedía en H. M. y otros pacientes, pueden ir asociadas con una *amnesia retrógrada graduada temporalmente*. A pesar de la lesión, la memoria para hechos y sucesos remotos se ve conservada; sin embargo se puede apreciar pérdida de la información reciente, adquirida poco antes del traumatismo.

Como consecuencia de estas observaciones, se ha llegado a la conclusión de que el lóbulo temporal medial y, específicamente, el hipocampo no es el lugar de almacenamiento a largo plazo de las memorias (...).

> El papel del sistema de memoria del lóbulo temporal medial está más relacionado con la adquisición y consolidación de información y sería el principal encargado de distribuir la memoria a otras áreas corticales para su almacenamiento a largo plazo.

FASES DEL PROCESO DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

En el presente apartado se estudiarán las diferentes fases que intervienen en la formación de los recuerdos, empezando por la *codificación* de la información entrante, siguiendo por el *mantenimiento* de la información a largo plazo dependiente de los procesos de *consolidación* y *reconsolidación* y, finalmente, terminando con los procesos de *recuperación* de la información previamente consolidada y almacenada en la memoria a largo plazo (...).

En un primer momento, la información disponible en el entorno accede al sistema nervioso gracias a los canales sensoriales y, a partir de ahí, se produce una codificación rápida, constituyendo una memoria a corto plazo. La información retenida en la memoria a corto plazo puede almacenarse por

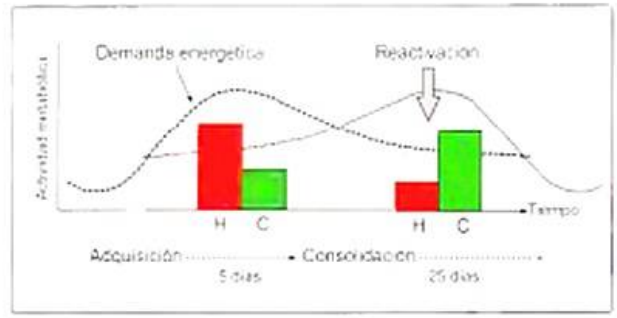


Figura 17-7. Hipocampo y consolidación de memoria. El hipocampo no es el depósito último de la memoria a largo plazo. La presente figura representa los resultados de un experimento clásico de Bontempi et al. (1999) con ratones. Se trata de un estudio funcional (sin lesión), en el que se observa que al realizar pruebas de recuerdo poco después de la adquisición, existe una alta demanda energética para el hipocampo (H). Por otro lado, si se incrementa el intervalo entre la adquisición y la prueba de recuerdo, se observa que la demanda energética del hipocampo disminuye en favor de otras áreas corticales (C).

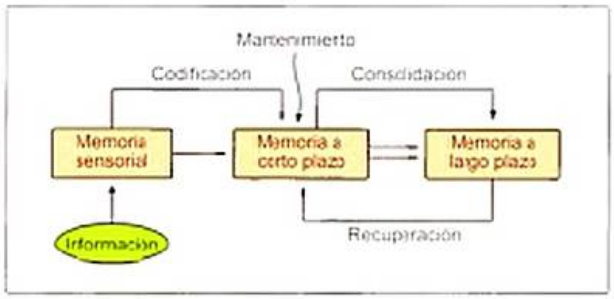


Figura 17-8. Secuencia temporal en los procesos que intervienen en el almacén a largo plazo de la información percibida. La información pasa a formar parte de la memoria sensorial, la cual, mediante el proceso de *codificación* puede formar parte de la memoria a corto plazo. La práctica y el *mantenimiento* de la memoria a corto plazo pueden «convertir» a ésta en información mantenida a largo plazo mediante la *consolidación*. La memoria a largo plazo puede recuperarse y hacerse disponible en memoria a corto plazo gracias al proceso de recuperación.

un periodo de tiempo y convertirse en contenido a largo plazo. Posteriormente, la persona puede acceder a dicha información, por lo que un tercer proceso lo constituye la recuperación de los contenidos en memoria. Sin embargo, al recuperar la información a largo plazo, las memorias previamente consolidadas y resistentes al olvido se tornan nuevamente lábiles, siendo susceptibles de verse modificadas y alteradas durante un periodo de reconsolidación que será descrito más adelante. Considerando estos procesos (codificación, consolidación, reconsolidación y recuperación), los investigadores pueden perfilar la fase que es responsable de los olvidos o fallos de memoria. Existen casos en los que una codificación deficitaria es la responsable de la falta de recuerdo, en otros es la consolidación de la información la que dificulta la formación de las memorias, y, en otros, un problema o dificultad en el acceso y la recuperación de los contenidos origina la falta de recuerdo. Por lo tanto, teniendo en cuenta esta clasificación, es posible asociar diferentes trastornos de la memoria a procesos selectivamente dañados (v. cap. 8). De igual forma, es posible tratar de aumentar el rendimiento en pruebas de memoria maximizando la ejecución en cada una de las fases. Aunque existen diferentes sistemas de memoria (episódica, semántica, representación perceptiva y procedimental), éstos no se pueden disgregar de sus fases intervinientes (codificación, almacenamiento consolidación y recuperación), cuyos mecanismos neurobiológicos se presentan a continuación.

Codificación: entrada de información

Diversos estudios han podido dilucidar los correlatos neurales asociados al proceso de *codificación*. Ello se posibilita gracias a pruebas que permiten registrar de forma separada los estímulos recordados frente a los estímulos que se han olvidado (*difference due to memory*, DDM).

En uno de los experimentos llevado a cabo por Rand e Buckner en 1986, se presentó a los participantes una serie de fotografías, que éstos clasificaban como pertenecientes a escenas de interior o de exterior. Treinta minutos después, les mostraron las fotos mezcladas con otras nuevas, y se les pidió que identificaran las que habían sido presentadas con anterioridad. Es importante señalar que durante la fase de codificación no se les había dado ninguna instrucción de que debían memorizar las imágenes. De forma similar, otros estudios se realizaron presentando palabras a los participantes y pidiéndoles explícitamente que las clasificaran como concretas o como abstractas. Como se apreciará, ambos tipos de experimento pueden encuadrarse dentro de formas de aprendizaje implícito.

El análisis de los datos obtenidos con neuroimagen funcional consistió en comparar las activaciones cerebrales asociadas a los éxitos en comparación con las asociadas a los fracasos posteriores al reconocimiento. Los resultados evidenciaron que únicamente un grupo de regiones cerebrales se activaba diferencialmente antes de emitir un reconocimiento satisfactorio. En el estudio con fotografías, dicha actividad se circunscribió a la corteza prefrontal y parahipocampal de ambos hemisferios. En el estudio que usó palabras como estímulos, las regiones activadas fueron las cortezas prefrontal y parahipocampal izquierdas. Por lo tanto, dichas regiones, lateralizadas al hemisferio izquierdo cuando la tarea implica estímulos lingüísticos, resultan cruciales a la hora de discernir los estímulos correctamente codificados (y reconocidos) de los olvidados. Dicho estudio remarcó el papel esencial de la corteza prefrontal en la codificación de los contenidos en memoria. Concretamente, y como se ha señalado en el capítulo 16, se sabe gracias a los estudios realizados tanto por Joaquín Fuster et al. (1998) como por Charan Ranganath et al. (2004) que la porción dorsolateral de la corteza prefrontal se activa diferencial e intensamente cuando se codifican diferentes tipos de estímulo. La activación de dicha región se ha relacionado con procesos ejecutivos de alto nivel que teóricamente se encargarían de concebir una estructura coherente de la información mantenida en la memoria (v. cap. 27).

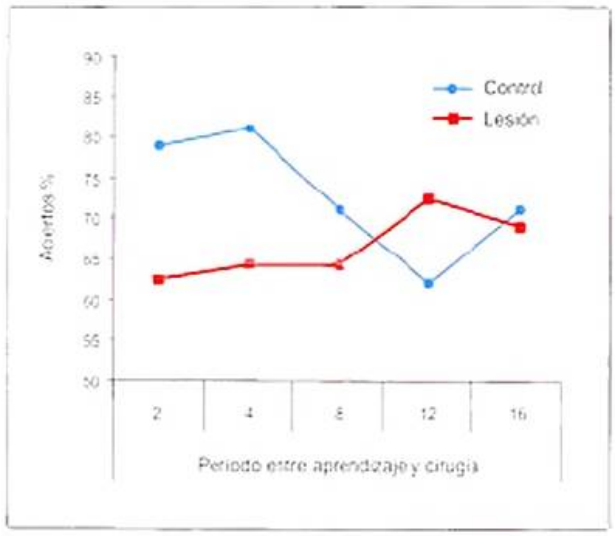


Figura 17-9. Experimento de Zola-Morgan y Squire. Porcentaje de retención sobre 100 objetos en cuanto a la discriminación de objetos aprendidos aproximadamente 2, 4, 8, 12 y 16 semanas antes de la lesión bilateral del hipocampo (20 pares por periodo temporal). En rojo, el grupo de monos que fueron sometidos a la lesión. En azul, el grupo de monos de control.

El patrón de activación en tareas que registran la codificación depende del tipo de material presentado, por lo que se obtienen activaciones frontales dorsales con información espacial-visual, y frontales ventrales cuando el material es verbal. Cabe señalar que estructuras que pertenecen al lóbulo temporal medial también se hallan activas durante los procesos de codificación, resultado que tradicionalmente se había observado en estudios con animales.

Fortalecimiento de recuerdos: mantenimiento y consolidación de memoria

Mantener contenidos en la memoria implica su almacenamiento temporal y constituye el primer estadio de la posterior consolidación. Los ya famosos estudios llevados a cabo por el equipo de Joaquín Fuster y Gene Alexander desde 1971 han evidenciado un patrón de actividad sostenida en el tiempo mientras dura el periodo de *mantenimiento* o de demora (v. cap. 16, Papel de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo). A partir de este estudio pionero, un buen número de trabajos ha señalado que el mantenimiento de la información con componente verbal implica la actividad de la corteza prefrontal, la corteza parietal inferior, la corteza frontal inferior, la corteza premotora y el área motora suplementaria. Existe un cierto acuerdo en señalar que la región cerebral más implicada en el almacenamiento de material verbal es la corteza parietal inferior izquierda, junto con la región temporoparietal. En cuanto al material espacial –localizaciones–, diversos estudios han mostrado que su mantenimiento activa preferentemente regiones de la corteza parietal superior y el surco intraparietal, mientras que las regiones implicadas en el mantenimiento en memoria de objetos, caras, etc. se asocia más a la actividad del lóbulo temporal inferior, como la circunvolución fusiforme (v. en el cap. 16, Memoria de trabajo verbal, Memoria de trabajo visual).

De los estudios y trabajos revisados se deriva que el proceso de mantenimiento previo a la consolidación es fruto de la actividad de una red frontoparietal, con contribución de estructuras temporales mediales. Al respecto, se ha documentado la activación del lóbulo temporal medial durante la realización de tareas que requieren el mantenimiento activo de información durante un periodo de segundos.

El uso de tareas *n-back* ha resultado muy útil para dilucidar la implicación del lóbulo temporal medial en el mantenimiento de la información. En las tareas *n-back* se pide al individuo que monitorice una serie de estímulos y que responda cuando el estímulo que se presenta sea el mismo que el presentado en *n* ensayos anteriores, donde *n* es un número preestablecido, generalmente 1, 2, o 3. Así, en una tarea *2-back*, el participante debe responder cuando el estímulo presentado sea el mismo que hace dos ensayos. Esta tarea requiere la monitorización, actualización y manipulación de contenidos en memoria. Aunque dicha tarea activa selectivamente la corteza prefrontal dorsolateral, otros estudios han informado activación en el lóbulo temporal medial.

Las regiones del lóbulo temporal medial actúan de manera coordinada con la corteza prefrontal tanto para codificar contenidos de información como para mantenerlos en el tiempo.

El principal neurotransmisor implicado en el mantenimiento de los contenidos en memoria es la dopamina, en concreto, las proyecciones dopaminérgicas del sistema mesocortical del sistema mesolímbico con origen en el área tegmental ventral del mesencéfalo (v. cap. 21).

En cuanto a la *consolidación* de la información, se ha diseñado un buen número de experimentos con animales experimentales que aprendían ciertos tipos de material antes de que se los sometiera a lesiones en la formación hipocampal en diferentes momentos postaprendizaje. En un famoso experimento con primates llevado a cabo por Zola-Morgan y Squire en 1990, éstos aprendían a discernir entre dos objetos de un total de 20 pares de objetos diferentes en cinco momentos temporales diferentes: 16, 12, 8, 4 y 2 semanas antes de recibir cirugía (de forma análoga a los experimentos de amnesia retrógrada graduada temporalmente). En total se contaba con 100 pares de objetos. El experimento incluyó dos grupos de monos. A un grupo se le practicó la lesión de forma bilateral en la formación hipocampal (incluyendo el subículo y la corteza entorrinal). El segundo grupo de monos constituía el grupo de control, a los que no se les practicó ninguna lesión. Unas dos semanas después de la cirugía, los investigadores mostraron a los monos cada uno de los pares que fueron presentados antes de la cirugía, aunque aleatorizados en su orden de presentación. Un primer resultado consistió en observar que los monos de control recordaron más objetos que habían aprendido recientemente, en comparación con los objetos que habían memorizado al inicio. De forma llamativa, los monos lesionados rindieron mucho peor que los monos de control únicamente cuando la lesión se les había practicado entre 2 y 4 semanas después del aprendizaje (fig. 17.[illegible]). Por lo tanto y como se ha comentado anteriormente, los resultados apuntan a que la formación hipocampal no es un repositorio de contenidos de memoria a largo plazo, puesto que éste se halla distribuido por toda la neocorteza.

Estos datos, junto con otros convergentes provenientes de estudios con roedores, han llevado a la conclusión de que el lóbulo temporal medial se halla implicado principalmente en el mantenimiento de contenidos en memoria a corto plazo, contenidos que posteriormente se independizarán de las regiones del lóbulo temporal medial y diencéfalo para pasar a formar parte de los recuerdos consolidados en memoria a largo plazo.

En cuanto a los mecanismos celulares, moleculares y sinápticos que intervienen en el proceso de consolidación, cabe resaltar que éstos se hallan íntimamente relacionados con los mecanismos de la potenciación a largo plazo, cuyo funcionamiento concreto se explica en el capítulo 6.

Gran parte del conocimiento sobre los mecanismos implicados en la consolidación de la memoria se deriva de experimentos que emplearon *inhibidores de síntesis proteica*. El mantenimiento inicial de la información en la memoria es dependiente de la modificación de las proteínas preexistentes; sin embargo, a medida que la huella de memoria temporal decae, los mecanismos que son responsables del almacenamiento y consolidación duraderos se hacen más relevantes.

¡ Diferentes evidencias experimentales revelan que la consolidación de la memoria depende a nivel celular de procesos de síntesis de nuevas proteínas. La nueva síntesis proteica es importante para la consolidación de la memoria, en tanto que los nuevos productos proteicos se hallan asociados con el crecimiento o modificación de contactos sinápticos, lo que revierte en cambios en la *conectividad funcional* entre las neuronas.

En esta dirección, se ha demostrado que la inyección de inhibidores de la síntesis proteica tras la adquisición de una información produce déficit de memoria. Alternativamente, se ha propuesto que la síntesis proteica es necesaria para restaurar los materiales celulares utilizados en la formación de la memoria, e incluso que dichos procesos de síntesis suponen un mecanismo de supervivencia y «salud» celular que permite el uso de recursos metabólicos que posibilitan la conectividad del sistema nervioso durante la formación de las huellas de memoria. No obstante, en la actualidad existe todavía un debate abierto sobre si la consolidación de la memoria depende realmente de estos procesos de síntesis de proteínas.

¿Es necesaria la síntesis proteica para la consolidación de la memoria?

En contra de las evidencias previamente comentadas, parece que existen circunstancias concretas en las cuales se pueden formar nuevas memorias incluso tras la administración de inhibidores de la síntesis de proteínas. Por ello, la producción de nuevas proteínas no se consideraría como una condición *sine qua non* para que se consoliden las huellas de memoria. Se sabe que la amnesia puede atenuarse de manera gradual aumentando el número de ensayos de entrenamiento e incluso aumentando tanto el periodo temporal entre ensayos de entrenamiento como la intensidad del entrenamiento. Además, diversos trabajos recientes han especificado cuál es el efecto específico de los inhibidores de la síntesis proteica sobre las diferentes fases de la potenciación a largo plazo: durante la *fase temprana* de la potenciación a largo plazo, la administración del inhibidor no suele tener efecto, aunque la *fase tardía* de la potenciación a largo plazo experimenta decaimiento rápido después de la administración de los inhibidores (para más información sobre las fases temprana y tardía de la potenciación a largo plazo, consúltese el cap. 6).

Sin embargo, en ocasiones la potenciación a largo plazo es insensible a los inhibidores de la síntesis proteica, puesto que la síntesis de proteínas y su degradación deben tener un cierto balance o equilibrio que, por ejemplo, se ha visto que resulta esencial para que se produzca potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo. Al respecto, estudios farmacológicos han demostrado que el decaimiento de la fase tardía de la potenciación a largo plazo inducido por inhibidores de síntesis proteica como la anisomicina puede ser revertido con la aplicación de inhibidores de degradación proteica, hecho que demuestra que dicha inhibición de síntesis proteica puede ser reversible (v. Material web, Enlaces de interés, Importancia de las proteínas en la formación de las memorias).

› La anisomicina es un antibiótico producido por la bacteria *Streptomyces griseoulus* y tiene la facultad de inhibir la síntesis proteica.

Diversos trabajos han señalado que los inhibidores de la síntesis proteica alteran y provocan un déficit de memoria mediante una depresión de los niveles de activación necesaria (*arousal*) que se requieren para la formación de las memorias. Los fármacos que reinstauran el nivel de activación inicial tienen la capacidad de revertir el proceso amnésico producido por los inhibidores de síntesis proteica, mientras que aquellos fármacos que, selectivamente, disminuyen el nivel de *arousal* producen un aumento del síndrome amnésico. Los estudios clásicos ya apuntaron que la amnesia (producida por el fármaco puromicina) podía atenuarse mediante la administración de una variedad de sustancias, como la cafeína, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la vasopresina, cuando éstas se administraban en un periodo temporal cercano al entrenamiento. Ello llevó a pensar que existen otros mecanismos que alteran la formación de nuevas memorias, más allá de la interferencia en la formación de nuevas proteínas.

› La puromicina es un antibiótico que interfiere en el proceso de traducción e inhibe selectivamente la síntesis de proteínas en las bacterias sin afectar al hospedador, causando la terminación prematura de la síntesis de polipéptidos. La puromicina tiene una estructura similar al aminoacil-ARNt de la tirosina y participa en la formación de enlaces peptídicos, produciendo peptidilpuromicina.

De igual forma que sucedía con los estudios clásicos con puromicina, le siguieron otros estudios con anisomicina y cicloheximida, cuyos efectos sobre la inhibición de la síntesis proteica se podían atenuar mediante la administración de ciertas sustancias (muchas de ellas, estimulantes del SNC), como anfetamina, estricnina, corticosteroides o nicotina, entre otras. Sin embargo, es importante resaltar que el efecto atenuador de los fármacos estimulantes que tenían la capacidad de revertir la amnesia no reducían *per se* la inhibición de la síntesis proteica, sino que afectaban directamente al nivel de activación neuronal que, en consecuencia, atenuaba el efecto de interferencia de los inhibidores sobre la formación y consolidación de las huellas de memoria.

En los últimos años se ha empezado a dilucidar el mecanismo por el cual fármacos como la anisomicina pueden es-

tar alterando los procesos de formación de memoria, en tanto que alteran la liberación de neurotransmisores, en especial de la noradrenalina. Tras inyecciones en la amígdala de anisomicina se observa un importante incremento de la liberación de aminas (noradrenalina, dopamina y serotonina), seguido de una reducción dramática de su concentración, especialmente de noradrenalina, que se mantiene durante varias horas hasta recuperar su línea base de concentración en torno a las 48 horas después de la inyección. Para dilucidar si el efecto amnésico de la anisomicina se debía al incremento inicial de liberación de noradrenalina o a su posterior decremento, el equipo de Paul Gold, de la Universidad de Illinois, administró a un grupo de roedores un antagonista de receptores adrenérgicos (propanolol) para bloquear las consecuencias del aumento de liberación de noradrenalina, normalmente observado justo después de la inyección de anisomicina. Por otro lado, a otro grupo de roedores se le administró un agonista β-adrenérgico (clenbuterol), con objeto de compensar la posterior disminución demorada de la liberación de noradrenalina. Inicialmente se confirmó que inyecciones de anisomicina realizadas 2 horas antes del entrenamiento en una tarea de evitación pasiva se asociaban con una importante amnesia en las pruebas de memoria realizadas a las 48 horas postentrenamiento. Posteriormente se observó que al inyectar propanolol 30 minutos antes de la inyección de anisomicina, se atenuaba el efecto amnésico producido por este inhibidor de síntesis proteica. Por otra parte, se comprobó que la aplicación de una dosis alta de noradrenalina, 20 minutos antes de comenzar el entrenamiento, conseguía un efecto amnésico comparable con el producido por la anisomicina.

Estos resultados sugieren que la amnesia inducida por la anisomicina está relacionada con el incremento de la liberación de noradrenalina. De esta forma, se ha podido determinar que dosis bajas de noradrenalina pueden mejorar la consolidación de las huellas de memoria, pero que en altas dosis la noradrenalina puede tener un importante efecto amnésico. Esta propiedad de la noradrenalina de modular la memoria en función de su niveles, refleja la base de la relación en forma de «U» invertida entre el arousal y la memoria, que proponían los trabajos de principios de siglo de Robert M. Yerkes y John Dillingham Dodson.

Finalmente, con respecto al posible papel de los descensos de noradrenalina que siguen al incremento de su liberación tras la inyección de anisomicina, el grupo de Paul Gold observó que inyecciones del agonista β-adrenérgico clenbuterol después de la administración de anisomicina, y antes del entrenamiento, atenúan el efecto amnésico de la anisomicina al compensar la reducción de la liberación de noradrenalina.

En conjunto estos resultados revelan que el efecto amnésico de la inyección intraamigdalina de anisomicina está asociado con la modulación de la liberación de noradrenalina. De esta forma, el efecto amnésico de inhibidores de síntesis proteica no solo refleja la necesidad de procesos de nueva síntesis proteica para la formación de nuevas memorias. La inhibición de la síntesis de proteínas puede estar igualmente asociada con alteraciones de sistemas de neurotransmisión que ejercen acciones neuromoduladoras sobre la formación y consolidación de la memoria.

> Los inhibidores de síntesis proteica producen amnesia alterando la liberación de neurotransmisores, en especial cuando se aumentan de forma significativa los niveles de noradrenalina.

En resumen, la implicación de procesos de síntesis de proteínas en el proceso de consolidación parece suficientemente probada, pese a la coexistencia de diversos mecanismos alternativos que podrían llegar a cuestionarla. Sin embargo, en la actualidad, dichas evidencias no permiten negar la relación entre síntesis proteica y consolidación-reconsolidación de la memoria. Además, existen otros acercamientos experimentales concretos que han revelado cambios en la síntesis de proteínas asociadas al entrenamiento. Por ejemplo, incrementos en la producción de polirribosomas (conjunto de ribosomas asociados a una molécula de ARNm que realizan la traducción simultánea de una misma proteína) que son evidentes en las espinas dendríticas también se asocian con la inducción de potenciación a largo plazo. Asimismo, estudios de expresión genética demuestran curvas de expresión y síntesis de diversos productos asociados a la adquisición.

Finalmente, la ventana temporal de la efectividad de los inhibidores de síntesis proteica coincide con las oleadas de síntesis, hecho que supone que, por ejemplo, los inhibidores dejen de ser efectivos (de cara a perturbar la consolidación) a partir aproximadamente de unas 6 horas después del entrenamiento o adquisición.

Reactivación de las memorias: proceso de reconsolidación

Hasta este punto, se ha considerado la consolidación de la memoria como un proceso de estabilización que posibilita la persistencia en el tiempo de las huellas de memoria. Sin embargo, en los últimos años, esta visión dominante de la memoria se ha puesto en entredicho, debido a un interés creciente en los procesos de *reconsolidación* (v. Fig. 17-10).

> Durante el proceso de reconsolidación, las memorias inicialmente consolidadas pueden volver a un estado inestable después de que han sido recuperadas, por lo que deben estabilizarse de nuevo para poder perdurar.

En cuanto a la estabilización de la memoria a largo plazo (proceso de consolidación) se sabe que existen actualmente dos tipos de consolidación, los cuales se diferencian tanto en su duración como en los sistemas cerebrales de los que dependen. En primer lugar, existe un tipo de consolidación que ocurre desde los primeros minutos hasta las pocas horas después del aprendizaje y que se contempla como una propiedad común y universal a todas las neuronas del cerebro. A este primer tipo de consolidación se la conoce como *consolidación sináptica*. El segundo tipo de consolidación tiene una duración mucho mayor (desde meses hasta años) y se aplica únicamente a memorias que son inicialmente dependientes del hipocampo y que, con el tiempo, se reorganizan y pueden

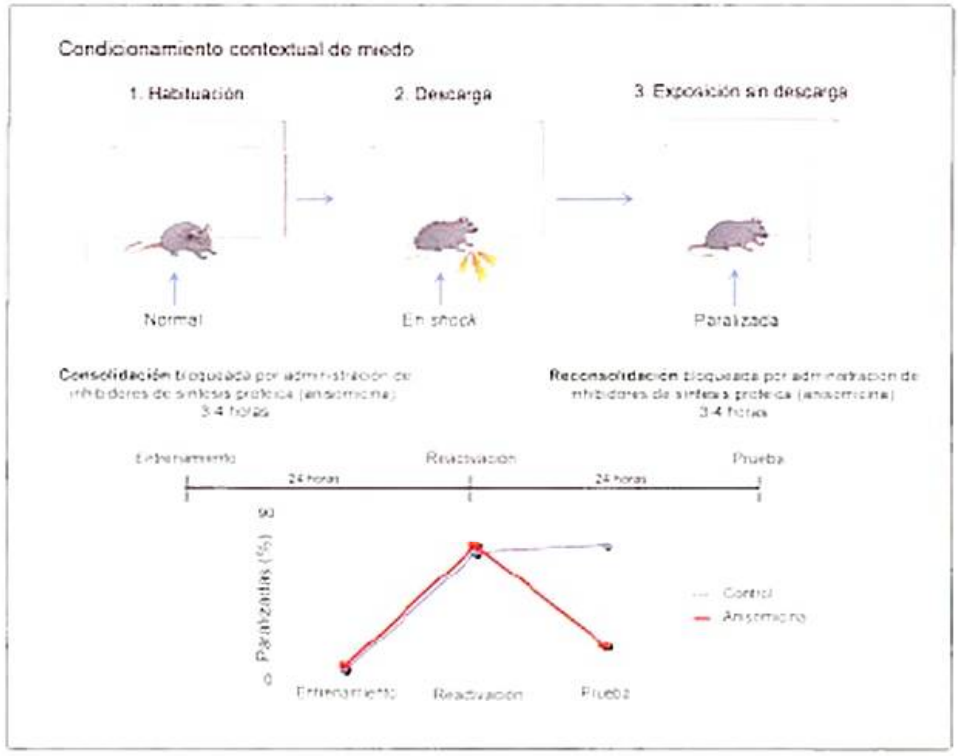


Figura 17-10. Condicionamiento contextual de miedo utilizado en los paradigmas de reconsolidación de las huellas de memoria. La reconsolidación postula que las memorias consolidadas pueden ser nuevamente dañadas o facilitadas dentro de un periodo de tiempo contingente con la presentación del recordatorio. Esta reactivación es sensible a la administración de agentes amnésicos, como la inyección del inhibidor de la síntesis proteica anisomicina en el núcleo basolateral de la amígdala.

volverse independientes de la actividad del mismo; a este tipo de consolidación se la conoce como *consolidación de sistemas*.

En líneas generales, la teoría de la consolidación de la memoria propone que, una vez que una memoria se consolida, permanece consolidada (inalterada); sin embargo, la teoría de la reconsolidación afirma que los procesos de recuperación de la memoria pueden *devolver* una memoria fijada o consolidada a un estado inestable, desde el cual se debe restabilizar de nuevo la huella de memoria. En este sentido, sabemos que la información que pasa a formar parte de la memoria a largo plazo no se *deposita* de manera aislada en nuestro cerebro, sino que se integra en una red de conocimientos preexistentes. Los estudios pioneros que abordaron la reconsolidación de la memoria subrayaron el hecho de que una huella de memoria consolidada recientemente podría incluso eliminarse o borrarse después de su reactivación. Sin embargo, las evidencias de las que disponemos en la actualidad nos muestran que una experiencia de reactivación efectiva debe necesariamente implicar un aspecto reorganizativo para poder formar parte de un nuevo aprendizaje. Es decir, la información nueva debe integrarse con la preexistente, y a consecuencia de ello, la reconsolidación implica un proceso repetido de modificación de huellas de memoria. Por tanto, la reactivación de la memoria sería la primera fase de la recuperación de la huella de memoria durante el proceso de reconsolidación, puesto que en esta fase se permitiría crear un estado transitorio de la memoria durante la cual se pueda acceder fácilmente a su contenido y desde el cual se podrían alterar y actualizar sus contenidos. Finalmente, sabemos que la interrupción del proceso de reconsolidación puede provocar la eliminación de huellas de memoria de tipo declarativo previamente estables. Mediante la administración de técnicas no invasivas de recuperación y reaprendizaje se puede inducir un estado de amnesia asociada a reconsolidación 48 horas después de la formación de la huella de memoria original, aunque solamente si el periodo de reaprendizaje es muy cercano a la recuperación. Además, este *efecto amnésico* inducido por el periodo de recuperación y reaprendizaje puede persistir durante al menos 24 horas. En definitiva, la memoria declarativa humana puede modificarse de manera selectiva durante el proceso de reconsolidación.

> La estricnina es un alcaloide de la nuez vómica y de otras especies del género *Strychnos*. Se trata de un polvo cristalino de color blanco, inodoro y de sabor amargo, que puede ser ingerido por la boca, inhalado, mezclado en una solución, o inyectado por vía intravenosa. En dosis elevadas, produce una estimulación del SNC, agitación, dificultad para respirar e incluso convulsiones, pudiendo ocasionar desde un fallo respiratorio hasta muerte cerebral. Su aplicación local en la superficie de la corteza cerebral causa en primer lugar una disminución del umbral para la estimulación y momentos después provoca una sincronización de la actividad cerebral.

Existen al menos tres líneas de investigación que apoyan la existencia de un proceso de consolidación sináptica. En primer lugar, el rendimiento en tareas de memoria decae abruptamente tras la administración de diversos *tratamientos* poco después del aprendizaje, por ejemplo, descargas electroconvulsivas o inhibidores de la síntesis proteica. En segundo lugar, el rendimiento decae también en el caso de que nuevos aprendizajes se den poco después del aprendizaje inicial, dado que dichos aprendizajes nuevos entrarían en competi-

ción con los primeros. En tercer lugar, la retención se puede mejorar gracias a la administración de diferentes compuestos estimulantes de la actividad del SNC, como la estricnina o la estimulación eléctrica reforzante (v. cap. 21).

Es interesante destacar que estas tres manipulaciones son efectivas únicamente después de un período muy breve tras el aprendizaje, pero no después de períodos más largos (horas). Estas evidencias llevaron a proponer una teoría general de la consolidación, según la cual existe una huella de memoria inicialmente inestable que dura unas horas y una huella de memoria a largo plazo más permanente.

Debido a esto, la teoría de la consolidación de la memoria se empezó a bifurcar en dos vertientes distintas. Por un lado, se contaba con evidencias de que la amnesia para nueva información inducida, por ejemplo, por descargas electroconvulsivas, hipotermia e inhibidores de síntesis proteica se caracterizaba por una incapacidad para recuperar contenidos en memoria que todavía «existían» en el cerebro. Por otro lado, se sugirió que las memorias consolidadas podían retornar a un estado inestable o lábil para después reestabilizarlas minutos después de su reactivación o recuperación.

De igual forma que con el proceso de consolidación, el conocimiento sobre el proceso de reconsolidación también se nutre principalmente de tres líneas de investigación. La primera de ellas se refiere a que el rendimiento en tareas de memoria se ve menoscabado con la administración de descargas electroconvulsivas poco después de la reactivación de los contenidos en memoria. En segundo lugar, el rendimiento también puede verse alterado si se produce el aprendizaje de nuevos contenidos en momentos cercanos a la reactivación de los contenidos originales y, en tercer lugar, la retención de un aprendizaje puede mejorar gracias a la administración de estimulantes como la estricnina, o la estimulación eléctrica reforzante (v. cap. 21) poco tiempo después de la recuperación.

> Los trabajos en el campo de la reconsolidación vivieron su auge gracias a su implicación en el condicionamiento auditivo de miedo en roedores [v. también cap. 25]. El condicionamiento de miedo y su consolidación dependen de un sistema de memoria emocional en el que distintos núcleos de la amígdala, como el núcleo basolateral desempeñan un papel esencial. El equipo de Karim Nader, de la Universidad de McGill (Montreal, Canadá) comprobó en roedores que inyecciones del inhibidor de síntesis proteica anisomicina aplicadas poco después de la reactivación de una memoria emocional «devuelve» las memorias de miedo previamente consolidadas otra vez a un estado lábil o inestable (Fig. 17-10). En este estado inestable, las huellas de memoria podían ser modificadas y alteradas mediante la administración de anisomicina directamente en el núcleo basolateral. De forma llamativa, el deterioro de memoria únicamente se producía con inyecciones aplicadas tras la reactivación de la memoria, sin observarse deterioro alguno en la respuesta de miedo condicionado cuando se administraba el fármaco sin que se hubiera producido una reactivación previa de la memoria condicionada.

> Estos hallazgos pusieron en tela de juicio la teoría de la consolidación y llevaron a proponer que la memoria a largo plazo consiste en un estado intermedio entre la consolidación y la reactivación. En consecuencia, se planteó al respecto un enfoque dinámico, englobado en una teoría que postulaba que la memoria consiste fundamentalmente en dos estados: un *estado activo* en el cual memorias nuevas y memorias «reactivadas» son altamente susceptibles de ser deterioradas, y un *estado inactivo*, en el cual las memorias se estabilizan en el tiempo; esta teoría permitiría conciliar la teoría de la consolidación con la teoría de la reconsolidación.

Correlatos celulares y moleculares del proceso de reconsolidación

En la actualidad, se conocen algunos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del proceso de reconsolidación, especialmente en asociación con la fase tardía de la potenciación a largo plazo. Como se ha comentado anteriormente, la potenciación a largo plazo suele requerir, aunque no en todas las circunstancias, de la síntesis proteica para su estabilización, para que pueda persistir en esta fase tardía, hecho que se considera como uno de los hitos de la consolidación de la memoria. Sin embargo, también se sabe que si se administra el inhibidor de la síntesis proteica anisomicina 2 horas después de la inducción de potenciación a largo plazo, ésta no tiene ningún efecto en la fase tardía de potenciación a largo plazo. En cambio si se *reactiva* primero la huella de memoria mediante una estimulación de alta frecuencia mientras se administra el inhibidor, la potenciación a largo plazo permanece por un breve período de tiempo, para disiparse después. Este hallazgo sugiere que la reactivación de la potenciación a largo plazo en fase tardía puede retornar a una fase lábil, en la cual se vuelve a requerir la síntesis proteica para reestabilizarse.

A nivel molecular, parece que el bloqueo del proceso de reconsolidación provoca una inversión de los correlatos moleculares asociados a la potenciación a largo plazo, por ejemplo, una disminución en el número de receptores de tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) postsinápticos, que median en la mayor parte de las respuestas sinápticas excitadoras rápidas inducidas por el transmisor glutamato en el SNC de los mamíferos. Sin embargo, en ausencia de la reactivación de la memoria, esta inversión del proceso no tiene lugar. En seres humanos, por ejemplo, se ha demostrado que el aprendizaje de nuevas secuencias motoras interfiere sobre los aprendizajes de secuencias previas y sobre la memoria episódica. En roedores se ha comprobado igualmente que el condicionamiento de miedo puede alterarse si la señal (p. ej., estímulo incondicionado) se presenta en solitario, sin asociarse con ningún estímulo aversivo, seguido de un ensayo de recuperación. Este entrenamiento en el cual un estímulo condicionado se presenta de forma repetida, sin que se le empareje ningún estímulo incondicionado, es un procedimiento de extinción porque provoca una reducción gradual de la respuesta condicionada.

La extinción de la respuesta condicionada conduce a la formación de una huella de memoria que inhibe (pero no eli-

mina) la expresión de la huella previamente adquirida. Una evidencia que apoya esta idea consiste en que después de que la extinción haya inhibido el aprendizaje previo, con el paso del tiempo, tanto el cambio del contexto en el que se produjo la extinción como la nueva presentación del estímulo incondicionado elevarían otra vez la probabilidad de responder de una manera similar previa a la extinción (v. Material web, Contenido complementario, El efecto «Umbral de la puerta» *[The doorway effect]*).

Es importante resaltar en este punto que la extinción inmediata, pero no demorada, después de la inducción de la reconsolidación provoca una reducción en la tasa de disparo que resulta insensible a la recuperación y a la reinstauración de las memorias en roedores y en seres humanos, respectivamente. Este proceso reduce la fosforilación de los receptores de glutamato (GluR1), un marcador molecular del proceso de reconsolidación, en la amígdala después de extinción tras reactivación, aunque *ionicamente* si la extinción se aplica inmediatamente después de la reactivación. Por lo tanto, la recuperación de los contenidos de información en una sesión posterior a la extinción provoca una mayor disminución de la huella de memoria (condicionamiento de miedo) que la extinción por sí sola.

> La actualización o la recuperación de los contenidos de memoria se modifican mediante la reconsolidación, e incluso mediante la alteración del proceso de reconsolidación por medio de la interferencia provocada por nuevos aprendizajes.

No todos los tipos de memoria parecen ser susceptibles a la reconsolidación

Existen ciertos límites en cuanto a los tipos de memoria o situaciones de aprendizaje que se pueden reactivar y reconsolidar. Por ejemplo, se han caracterizado los efectos del entrenamiento sobre el condicionamiento auditivo de miedo (v. cap. 25), cuyas huellas de memoria son susceptibles de reconsolidación (por administración de anisomicina). Dicho entrenamiento puede modular los límites de condicionamiento auditivo de miedo en la amígdala basolateral. Al respecto, se sabe que después de 10 emparejamientos (durante el condicionamiento de miedo) en la fase de entrenamiento (en lugar de un solo emparejamiento), la huella memoria no sufre un proceso de reconsolidación 2 o 7 días después del entrenamiento, incluso tras aplicar múltiples protocolos de reactivación. Sin embargo, tras 30 o 60 días después del entrenamiento, sí se puede inducir el proceso de reconsolidación. Es importante recalcar que este periodo de 30-60 días es similar al tiempo que lleva la consolidación de memoria contextual de miedo en roedores, cuya expresión depende del hipocampo. Por lo tanto, se ha sugerido que el hipocampo puede ser un mediador de los límites de la reconsolidación. Ello se ha podido confirmar tras lesionar el hipocampo dorsal de los roedores, cuyas huellas de memoria (que eran inicialmente resistentes a la reactivación con anisomicina) se volvieron sensibles y lábiles de nuevo, hecho que sugiere que los límites de los procesos de reconsolidación se pueden alterar. A nivel molecular, los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) deben activarse en la amígdala basolateral durante el proceso de reactivación para que una huella de memoria de miedo ya consolidada pueda retornar a un estado lábil desde el cual reconsolidarse.

> **Amnesia: un posible déficit de reconsolidación.** En la actualidad, las evidencias disponibles no permiten afirmar rotundamente si la amnesia consiste en un déficit de almacenamiento o si se caracteriza por una dificultad en el proceso de recuperación, puesto que los paradigmas de estudio utilizados hasta la fecha no han permitido diferenciar claramente entre estos dos procesos. En los diferentes trabajos que se han llevado a cabo, se han utilizado paradigmas que implican la inducción experimental de amnesia, para después inducir el recuerdo mediante una clave y poder así observar si la huella de memoria puede ser reinstaurada. Dichos procedimientos incluyen, por ejemplo, la espera de un periodo de tiempo (recuperación espontánea), la realización repetida de ensayos de retención, la exposición al estímulo incondicionado en un contexto diferente (reinstauración), la exposición al estímulo condicionado y la exposición al contexto condicionado. Todavía persiste el debate en cuanto a si la recuperación exitosa se puede interpretar o no como una indicación de que la huella de memoria estaba presente, aunque inhibida. Es decir, si la amnesia consiste en un déficit de recuperación, ello implicaría que los contenidos de memoria existen; por el contrario, si las huellas de memoria no se pueden recuperar, ello podría suponer que la amnesia se caracteriza más por un déficit en el almacenamiento de la información que por una dificultad o imposibilidad para su recuperación.

Mecanismos neurobiológicos de la recuperación de la información

Una vez que se han consolidado los contenidos en la memoria a largo plazo, puede surgir la necesidad o la voluntad de evocarlos y acceder a ellos, lo que se efectúa mediante un proceso denominado *recuperación*. Los primeros estudios sobre las bases neurobiológicas de la recuperación de la información sorprendieron a la comunidad científica, puesto que se descubrió que los correlatos neurales de la recuperación son asimétricos con respecto a la codificación (v. cap. 18), especialmente en lo que respecta a regiones prefrontales ventrolaterales. La corteza prefrontal ventrolateral derecha parecía tener un papel fundamental en la recuperación de contenidos en memoria (cuyo homólogo en el hemisferio izquierdo se hallaba implicado en la codificación, como se ha señalado). Algunos estudios posteriores, sin embargo, mostraron que la actividad de la corteza prefrontal ventrolateral refleja un proceso de selección de la información, que se coordina con la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral. Es importante señalar en este punto que la calidad del recuerdo y, por extensión, de su recuperación, se halla directamente relacionada con la profundidad del procesamiento. Por ello, se puede predecir que aquellos eventos que se han procesado de una manera más profunda se

recordarían mejor que aquellos que se procesan de manera superficial. Los resultados obtenidos con resonancia magnética funcional coinciden en afirmar que la actividad del lóbulo temporal medial aumenta en función del grado de profundidad y calidad del recuerdo. Como ya se ha comentado, diferentes estructuras del lóbulo temporal medial también resultan esenciales para el aprendizaje relacional y asociativo, por lo cual se sabe que éste resulta crucial también para la recuperación de experiencias que exigen asociaciones entre objetos, estímulos y lugares. Al respecto, se sabe que la corteza perirrinal y el hipocampo muestran un incremento diferencial de su actividad para eventos (palabras) recordadas, en comparación con palabras no recordadas u olvidadas. En definitiva, la activación de las regiones del lóbulo temporal medial durante la fase de codificación se asocia a una mejor recuperación posterior, e incluso los eventos que mejor se recuerdan son los que generan mayor actividad en el lóbulo temporal medial (fig. 17-10).

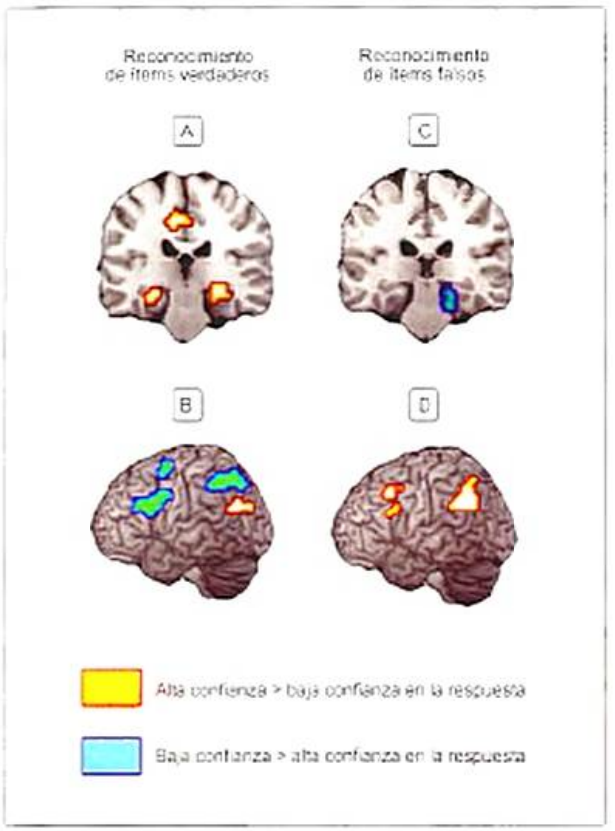


Figura 17-11. Activaciones cerebrales asociadas con el falso recuerdo. Para el correcto reconocimiento, las respuestas en las que los participantes tenían un alto grado de confianza (en amarillo) **(A)** se asociaron con actividad en el lóbulo temporal medial, y las respuestas con un bajo grado de confianza (en azul) **(B)**, con la actividad frontoparietal. Para el falso reconocimiento, las respuestas con un alto grado de confianza (en amarillo) **(C)** se asociaron con actividad frontoparietal, y las respuestas con bajo grado de confianza (azul) **(D)**, con actividad en el lóbulo temporal medial. Los resultados apoyan la hipótesis de que la confianza con que la persona emite respuestas sobre acontecimientos que han sucedido y que ha reconocido está mediada por el lóbulo temporal medial, mientras que el falso reconocimiento está mediado por la actividad de una red frontoparietal.

> La actividad del lóbulo temporal medial influye en la calidad del recuerdo: cuanta mayor actividad de dicha región tanto en la fase de codificación como en la fase de recuperación, mayor probabilidad de que la información presentada sea recordada adecuadamente.

Neurobiología de los falsos recuerdos: creación de ilusiones

El cerebro humano no funciona como una cámara de vídeo, puesto que no proporciona una grabación exacta de los eventos, que se puedan reproducir cuando se desee. Las memorias para eventos específicos se construyen tanto durante la codificación como durante su recuperación, lo cual convierte a la recuperación en un proceso muy proclive a errores. Por lo tanto, el estudio de tales errores puede proporcionar información muy valiosa sobre el funcionamiento de la memoria humana, en especial, en los casos en los que un evento que únicamente se ha imaginado se recuerda como si realmente hubiera ocurrido. En ocasiones, puede tenerse la sensación de tener recuerdos que no se corresponden con la realidad. En un clásico ejemplo de memoria implícita, los individuos del estudio leen la siguiente lista de palabras: *dulce, chocolate, zapato, mesa, caramelo, cuchillo, coche, pastel, café, muro, libro, galleta* y *sinfonía*. Después de un período de unos minutos, escuchan otra lista de palabras, que incorpora tanto palabras de la primera lista, como otras palabras nuevas.

Posteriormente, se les pide a los individuos que identifiquen las palabras que estaban en la primera lista y además se les insta a que indiquen cuán seguros están de su identificación. Una de las palabras incorporadas en la segunda lista (y que no figuraba en la primera) es, por ejemplo, *azúcar*. La mayoría de los individuos no sólo afirman que la palabra *azúcar* se encontraba en la primera lista, sino que están seguros de que así era. Éste es un claro ejemplo de la facilidad con la que el cerebro humano forma *falsos recuerdos*. Una de las teorías que explican dicho efecto se conoce como la teoría de la *respuesta asociativa implícita*, propuesta por Benton J. Underwood en 1965. Esta teoría se basa en un modelo de activación genérico que propone una red de memoria con ítems conectados semánticamente. Durante la codificación de la lista de ítems, los ítems relacionados con ellos también se activan de forma implícita. Cuando se les realiza la prueba de recuerdo, los participantes recuerdan no solamente los ítems de la lista, sino también recuerdan elementos asociados semánticamente, que nunca formaron parte de la lista, durante la fase de codificación.

Otras teorías defienden que la creación de falsos recuerdos no depende tanto de la fase de codificación, sino que se asocia más a un proceso deficitario de comprobación de la fuente de información durante la recuperación. Según estas teorías, los falsos recuerdos resultan no solamente de la activación de ítems relacionados semánticamente, sino también de un proceso deficitario de comprobación durante la recuperación. Es decir, los participantes no son capaces de determinar si los asociados activos fueron presentados en la lista original o si únicamente pensaron en dichos ítems a medida que la lista se iba presentando.

Pero, ¿qué sucede en el cerebro cuando la persona *recuerda* información que nunca estuvo allí? Una posible explicación la proporcionan los estudios que han empleado técnicas de neuroimagen funcional. En primer lugar, cabe resaltar que cuando se imaginan escenas visuales, muchas de las áreas activadas en el cerebro (p. ej., el lóbulo occipital) son las mismas que se activan al percibir realmente las imágenes de la realidad, como demostraron los trabajos realizados por Stephen Kosslyn et al. en 1999. Ello sugiere que la percepción y la imaginación pueden tener representaciones que se solapan en la corteza cerebral. Incluso, la imaginación muy vívida de un evento puede llevar a la formación de trazas de memoria que son indistinguibles de las trazas que se habrían formado con la percepción real del evento (v. Material web. Enlaces de interés. Cerebros diferentes en personas que generan falsos recuerdos y Sesgos que modifican los recuerdos). Esta idea es congruente con estudios que demuestran que la memoria episódica reside en redes neuronales distribuidas involucradas en la codificación del evento, y que son reactivadas cuando se trata de recuperar el evento de la memoria.

Se ha propuesto que los procesos de reconsolidación pueden estar en la base de las falsas memorias o de las distorsiones de los contenidos de memoria. Por ejemplo, en un estudio reciente se entrenó a grupos de roedores para asociar un tono con una descarga eléctrica en sus patas, y se les administró el mismo par tono-descarga al segundo día de su entrenamiento. Al tercer día se realizó una fase de prueba para comprobar su grado de retención. La segunda sesión de entrenamiento inducía la reconsolidación de la huella de memoria para el primer entrenamiento. Sin embargo, la utilización del paradigma de condicionamiento de miedo asociando un contexto concreto con una descarga eléctrica (en las patas) llevó a los investigadores a cuestionarse si el incremento de la respuesta de miedo condicionada entre el segundo día (antes de la presentación de la descarga eléctrica plantar) y el tercer día se debía o no a un proceso de consolidación o bien a un proceso de reconsolidación. Los autores demostraron que únicamente los procesos de reconsolidación parecían bloquear el incremento asociativo observado en la segunda sesión, puesto que la fuerza asociativa del condicionamiento permanecía constante al segundo y al tercer día. Por lo tanto, parece que uno de los mecanismos funcionales de la reconsolidación que afecta a las distorsiones de memoria y a los falsos recuerdos consiste en actualizar y aumentar las huellas de memoria existentes.

En un estudio llevado a cabo por Brian Gonsalves et al. en 2004, se halló que los participantes a veces afirmaban haber visto fotos de objetos que habían imaginado, pero no visto realmente, y pudieron asociar el falso recuerdo con la actividad en la precuña (*precuneus*) y la corteza parietal inferior durante la fase de codificación. Además, el grado de activación de dichas regiones aumentaba la probabilidad del falso recuerdo posterior, por lo cual se pudo atisbar que dichas regiones participaban activamente en la formación de falsos recuerdos. Asimismo, gracias a los estudios realizados por el grupo de Randy Buckner et al., se sabe que la corteza prefrontal ventrolateral se halla implicada en el procesamiento semántico que, en paradigmas que buscan generar falsos recuerdos, aumentan su actividad no sólo con hechos reales, sino también con asociados semánticos no estudiados. Desde los estudios de Moscovitch (1992) y de Moscovitch y Winocur (2002) de la Universidad de Toronto (Canadá), se sabe que el lóbulo temporal medial se halla implicado en el procesamiento de un evento conscientemente procesado, pero no en procesos inconscientes. Por lo tanto, dicha región cerebral varía su patrón de actividad cuando se comparan ítems que fueron realmente vividos con aquellos que no lo fueron. Las regiones perceptivas y sensoriales de la corteza también desempeñan un papel importante en la formación de recuerdos verdaderos y recuerdos falsos. Las regiones visuales primarias son sensibles a las propiedades sensoriales de los estímulos y, por lo tanto, es más probable que se activen durante la formación de recuerdos provenientes de escenas vividas. Sin embargo, las regiones visuales secundarias son también sensibles a la naturaleza semántica y asociativa de los estímulos, y por ello es mucho más probable que éstas se activen también durante la formación de falsos recuerdos (v. Material web. Enlaces de interés. Cerebros diferentes en personas que generan falsos recuerdos y Sesgos que modifican los recuerdos).

Por último, como se ha señalado, la corteza prefrontal también desempeña un papel importante en la formación de falsos recuerdos. En un interesante estudio que utilizó espectroscopia por infrarrojo cercano (*near-infrared spectroscopy*, NIRS) (v. cap. 4 y cap. 19) se halló un incremento de la respuesta hemodinámica en la corteza prefrontal izquierda durante la fase de codificación asociada con un posterior falso recuerdo, por lo que dicha región parece contribuir a la creación de falsas memorias. El equipo de Hongkeun Kim y Roberto Cabeza ha mostrado recientemente que la actividad cerebral localizada durante la fase de codificación en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda y regiones visuales secundarias de la corteza occipital es equivalente al formar recuerdos verdaderos y al formar falsos recuerdos. Además, la actividad durante la fase de codificación localizada en el lóbulo medial temporal posterior izquierdo y en áreas visuales primarias contribuye a la formación de memorias verdaderas, o recuerdos con correlato en la realidad. Sin embargo, la actividad cerebral asociada con la formación de falsos recuerdos mostró activación en la corteza parietal posterior derecha. Sus resultados implican que la formación de recuerdos es una consecuencia involuntaria de procesos de codificación semántica y visual (v. Material web. Contenido complementario. Síndrome de Korsakoff: amnesia y tabulación).

> Los resultados de los estudios revisados señalan que las regiones visuales primarias y el lóbulo temporal medial son fundamentales para la creación de recuerdos *verdaderos*. Sin embargo, regiones como la corteza prefrontal, la corteza parietal inferior y posterior y regiones visuales secundarias pueden ser fundamentales a la hora de crear realidades que no fueron percibidas, sino construidas o elaboradas por el cerebro en ausencia de una experiencia perceptiva concreta.

Un caso especial: la supermemoria de los *savants*

Existen personas que pueden llegar a desarrollar una capacidad memorística muy por encima de lo normal. En un buen

número de ocasiones, dichas capacidades emergen como «islotes de conocimiento» en personas con trastornos del espectro autista (TEA) y, sin duda, el caso más conocido (ficticio) es el de Raymond Babitt, interpretado por Dustin Hoffman en la película *Rain man* (1988). El personaje representado en *Rain man* se inspiró en el caso real de Laurence Kim Peek, un varón norteamericano de 57 años que ha memorizado más de 6.000 libros y que cuenta con un conocimiento enciclopédico en materias como geografía, música, literatura, historia, deportes y en otras nueve áreas de conocimiento. Kim Peek es, además, capaz de nombrar todos los códigos postales de los Estados Unidos. Del mismo modo, ha memorizado los mapas de la cubierta de los listines de teléfono y puede relatar de forma precisa cómo ir desde una ciudad de los Estados Unidos a otra e incluso conducir por esa ciudad calle por calle sin equivocarse. Presenta también una capacidad de cálculo fuera de lo común, y recientemente ha demostrado poseer un talento musical muy considerable. También resulta muy llamativa su extraña capacidad para la lectura rápida: es capaz de escanear simultáneamente una página con el ojo izquierdo y la otra con el derecho. El análisis de sus imágenes por resonancia magnética mostró macrocefalia, agenesia de cuerpo calloso y daño permanente en el cerebelo.

> Frecuentemente se ha relacionado a los trastornos del espectro autista, la ceguera y la deficiencia cognitiva con una mayor frecuencia de aparición de casos –alrededor de uno entre diez– con talentos extraordinarios. Alrededor del 50 % de las personas que presentan estos síntomas están afectados por un TEA, mientras que el otro 50 % padece otras formas de daño o enfermedad del SNC. Dichos talentos o «islotes de conocimiento» suelen ir asociados a una capacidad de memorización fuera de lo común. A las personas con dichos talentos extraordinarios se las suele incluir en el denominado *síndrome del savant* o *síndrome del sabio* (v. Material web. Enlaces de interés. Síndrome del sabio).

Se conocen numerosos casos de personas con el *síndrome del savant*; por ejemplo, Darold A. Treffert, de la Universidad de Wisconsin, describió el caso de una persona ciega con TEA que, aparte de una gran agudeza para la música, mostraba una capacidad asombrosa para la localización espacial y unas habilidades muy precisas para saber la hora exacta del día, sin la necesidad de consultar un reloj ni otros instrumentos. El primer informe de un paciente con el síndrome del *savant* descrito en una revista científica data de 1783: fue el interesante caso de Iedediah Buxton, un varón que mostraba una excepcional capacidad para el cálculo mental y una memoria inusual. Aunque a éste le siguieron las descripciones de casos que incluían detalles medianamente precisos, la que se considera como primera descripción específica y detallada de un caso con el síndrome del *savant* fue efectuada por el Dr. J. Langdon Down (quien describió en la misma época el síndrome de Down) en la conferencia anual *Lettsomian*, que impartió invitado por la Sociedad de Medicina de Londres. En esa conferencia, el Dr. Down ofreció una reflexión sobre sus 30 años en el Hospital Earlswood (Surrey, Reino Unido) en la cual describió una interesante clase de casos que denominaba *sabios idiotas (idiot savants)*, a quienes había tenido oportunidad de estudiar. Durante esa conferencia, presentó diez informes detallados de personas con *facultades especiales*, muy similares a los que se conocen en la actualidad, más de un siglo después. Uno de sus pacientes había memorizado el libro *El apogeo y la caída del imperio romano*, y era capaz de reproducirlo incluso al revés. En otros casos, relataba las capacidades extraordinarias de niños para la pintura, en combinación con una excepcional memoria.

Se piensa que dichas capacidades (especialmente las mnésicas) son consecuencia de una preocupación obsesiva por la memorización de datos sobre música, deportes, números de matrícula, mapas, hechos históricos u otros aspectos, como sonidos de motores, etc. Así, los intereses de los *sabios* suelen centrarse en conocimientos estancos, gobernados por reglas, altamente estructurados, con muy poco componente creativo y flexible (aunque se sabe que pueden conservar ciertas capacidades creativas). Diversos trabajos apuntan hacia la posibilidad de que un mecanismo explicativo para tal combinación de talento consista en una disfunción del hemisferio izquierdo, en combinación con una actividad de tipo compensatorio por parte del hemisferio derecho.

Recientes estudios parecen también señalar que la actividad cerebral de las personas con «supermemoria» se suele apoyar más en regiones visuales (occipitales), en lo que se postula como un estilo de procesamiento memorístico con estrategia visual. Otros trabajos han señalado que los individuos «supermnésicos» poseen una agudeza sensorial superior e incluso una excelente capacidad de atención selectiva. En uno de los pocos estudios de grupo con *savants*, se halló que éstos tenían una estructura diferente en su organización semántica de la memoria a largo plazo. Ello puede derivarse de una mejor huella de memoria debido a un proceso de codificación que en la fase de entrada sensorial preferente sesga la entrada hacia un tipo concreto de información.

Por otra parte, los estudios neuropatológicos que han estudiado los cerebros de las personas con un TEA son todavía escasos y contradictorios, aunque existen algunos estudios morfométricos que coinciden en informar un mayor tamaño en áreas cerebrales implicadas en el desarrollo de habilidades sociales, comunicativas y motoras, como el lóbulo frontal, el cerebelo y estructuras del sistema límbico como el hipocampo y la amígdala. Existe incluso una mayor prevalencia de macrocefalia en niños con TEA, posiblemente debido a un período de excesivo crecimiento cerebral. Estudios anatomofuncionales de conectividad han asimismo revelado patrones anormales de conectividad entre los distintos componentes corticales y subcorticales del sistema límbico.

Supermemoria en el trastorno por espectro autista: correlatos moleculares y celulares

Estudios recientes han puesto de manifiesto que existen algunos déficits a nivel molecular que pueden interferir con los procesos de síntesis proteica, hecho que podría asociarse con el desarrollo del síndrome del *savant*. Los modelos animales que se han servido de mutaciones genéticas dirigidas, que causan TEA en seres humanos, muestran de forma congruente

una función sináptica alterada: una conectividad sináptica excesiva o muy disminuida, junto con *alteraciones en el balance excitación/inhibición de las sinapsis*. Analizando la relación entre sinapsis excitatorias y sinapsis inhibitorias, se ha constatado que en el cerebro de los autistas existen o demasiadas sinapsis excitatorias o muy pocas (e incluso demasiado fuertes o demasiado débiles).

En este punto, la investigación sobre los productos génicos (proteínas) puede ofrecer una visión mucho más completa de los mecanismos moleculares subyacentes a la supermemoria de las personas con TEA. Así, la plasticidad característica de los «islotes de conocimiento» en el TEA puede ser ocasionada por una disfunción de la síntesis proteica. En la actualidad se piensa que la hiperplasticidad hipocampal en TEA se caracteriza por una retención disfuncional o incluso una mayor extinción de la memoria inhibitoria. Puesto que durante los nuevos aprendizajes se sintetizan nuevas proteínas que permiten interacciones asociativas y competitivas entre sinapsis vecinas que experimentan potenciación y depresión a largo plazo, ello puede producir un cambio del peso sináptico, hecho que modifica las representaciones de memoria a largo plazo. La alteración de las proteínas disponibles, o la desregulación de la síntesis proteica neuronal podrían interferir en el establecimiento de patrones apropiados de modificación sináptica. En concreto, una mayor disponibilidad de proteínas relacionadas con la plasticidad en TEA promueve la consolidación de cambios sinápticos que, de otra manera, se perderían. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la excesiva *captura sináptica* y la consolidación puedan permitir un incremento en la formación de memorias a largo plazo y de ahí, las superiores capacidades en memoria declarativa de los *savants*.

Otro aspecto que es interesante destacar es que, habitualmente, la consolidación efectiva de los contenidos de memoria se produce tras la exposición repetida a la información nueva; sin embargo, los individuos con «supermemoria» poseen una capacidad destacada para el aprendizaje *tras una sola exposición* a la información nueva.

> En el caso de las capacidades prodigiosas de memoria de los *savants*, una excesiva síntesis proteica podría promover una captura sináptica rápida y eficiente, con una mayor consolidación de las huellas de memoria hipocámpicas, en paralelo con un déficit cognitivo propio de los TEA. Ello implica que la «supermemoria» y el déficit cognitivo de los TEA son las dos caras de una misma moneda.

Otras evidencias que apoyan esta línea de evidencia consisten en la identificación de mutaciones asociadas al TEA, que afectan a las moléculas de adhesión sináptica (neuroliguinas), por lo que se sugiere que las anormalidades a nivel sináptico pueden tener un papel fundamental. Al respecto, se sabe que las neuroliguinas estabilizan las nuevas sinapsis y especifican sus propiedades funcionales, regulando el balance entre la transmisión excitatoria y la inhibitoria. De igual forma, la síntesis proteica alterada puede alterar el balance entre la excitación y la inhibición por medio de un fortalecimiento o debilitación de las sinapsis excitatorias, con relación a las inhibitorias.

> En algunos casos de TEA se han descrito mutaciones de genes que codifican para neuroliguinas y sus proteínas asociadas. Las neuroliguinas forman una familia de moléculas de adhesión postsinápticas, mediante las cuales se comunican las neuronas. Las neuroliguinas localizadas postsinápticamente interactúan con las neurexinas localizadas presinápticamente. La interacción entre neurexinas y neuroliguinas determina la organización de los contactos sinápticos, promoviendo su diferenciación presináptica y postsináptica, respectivamente, lo que implica un papel crucial en la regulación de la transmisión excitatoria e inhibitoria. En seres humanos se han descrito cinco neuroliguinas (Nlgn-1 a Nlgn-5). Katsuhiko Tabuchi, de la Universidad de Texas y sus colaboradores hallaron en roedores una mutación en la neuroliguina 3 (Nlgn-3), la cual aumentaba la inactividad de las sinapsis inhibitorias del cerebro. Esta misma mutación de la Nlgn-3 ya había sido hallada en dos hermanas con TEA, hecho que en los últimos años ha suscitado un gran interés por conocer el papel de estos complejos neurexina-neuroliguina, y su implicación en el autismo y, por extensión, en los mecanismos responsables de sus «islotes de conocimiento», en los que el denominador común parece ser una capacidad mnésica prodigiosa.

En resumen, el conocimiento actual sobre los mecanismos moleculares y celulares de la «supermemoria» de los *savants* proviene de modelos animales que han estudiado los productos génicos al dirigir mutaciones que en seres humanos provocarían TEA. Los correlatos neurales de dichos modelos apuntan a un déficit en el balance excitación/inhibición a nivel sináptico, hecho que puede modular al alza la síntesis proteica tras muy pocas exposiciones a material nuevo, lo cual produciría, a la vez que un déficit cognitivo, una capacidad para la consolidación mnésica.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bolton B, Laurent-Demir C, Destrade D, Jaffard R. Time dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. Nature 1999;400:671-5.

Chan JC, Laroglia JA. Impairing existing declarative memory in humans by disrupting reconsolidation. Proc Natl Acad Sci USA. 2013 May 20.

Eyre MD, Richter-Levin G, Avital A, Stewart MG. Morphological changes in hippocampal dentate gyrus synapses following spatial learning in rats are transient. Eur J Neurosci 2003;17:1973-80.

Fuster J, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. Science 1971;173:652-4.

Gallo DA, Roediger HL, McDermott KB. Associative false recognition occurs without strategic criterion shifts. Psychon Bull Rev. 2001;8:579-86.

Gonsalves B, Reber PJ, Gitelman DR et al. Neural evidence that vivid imagining can lead to false remembering. Psychol Sci 2004;15:655-60.

Gaffan D. Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. J Comp Physiol Psychol 1974;86:1100-9.

Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM. Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. Experimental Neurology. 1973;41(2):371–78.

Greenough WT, Juraska JM, Volkmar FR. Maze training effects on dendritic branching in occipital cortex of adult rats. Behavioral and Neural Biology. 1979;26(3):287–97.

Kim H, Cabeza R. Differential contributions of prefrontal, medial temporal, and sensory–perceptual regions to true and false memory formation. Cerebral Cortex 2007;17:2143–50.

Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. Science 1999;284:167–70.

Kubota Y, Toichi M, Shimizu M, et al. Prefrontal hemodynamic activity predicts false memory: a near-infrared spectroscopy study. NeuroImage 2006;31:1783–9.

Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, et al. Knowing where and getting there: a human navigation network. Science 1998;280:921–4.

Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers. J Neurosci 1997;17:7103–10.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:4398–403.

Mishkin M. Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. Nature 1978;273:297–8.

Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods. 1984;11:47–60.

Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 1982;297:681–3.

Moscovitch M. Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. J Cogn Neurosci 1992;4:257–67.

Moser MB, Trommald M, Andersen P. An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:12673–5.

Moser MB, Trommald M, Egeland T, Andersen P. Spatial training in a complex environment and isolation alter the spine distribution differently in rat CA1 pyramidal cells. J Comp Neurol 1997;380:373–81.

Mumby DG, Pinel JP, Wood ER. Nonrecurring items delayed nonmatching to sample in rats: a new paradigm for testing nonspatial working memory. Psychobiology. 1990;18:321–6.

O'Malley A, O'Connell C, Murphy KJ, Regan CM. Transient spine density increases in the mid-molecular layer of hippocampal dentate gyrus accompany consolidation of a spatial learning task in the rodent. Neuroscience 2000;99:229–32.

Ranganath C, DeGutis J, D'Esposito M. Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. Cog Brain Res 2004;20:37–45.

Roediger HL III, McDermott KB. Creating false memories: remembering words not presented in lists. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 1995;21:803–14.

Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Zolman JF. Variation in environmental complexity and brain measures. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1962; 55:1092–95.

Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: A replication and extension. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1962;55:429–37.

Rosenzweig MR, Bennett EL, Krech D. Cerebral effects of environmental complexity and training among adult rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1964;57:438–9.

Rosenzweig MR, Love W, Bennett EL. Effects of a few hours a day of enriched experience on brain chemistry and brain weights. Physiology & Behavior. 1968;3:819–25.

Ruiz-Medina J, Redolar-Ripoll D, Morgado-Bernal I, Aldavert-Vera L, Segura-Torres P. Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training. Neurobiol Learn Mem. 2008;89(4):574–81.

Serrano-Mas C, Redolar-Ripoll D, Guillazo-Blanch G, Morgado-Bernal I, Segura-Torres P. Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects. Beam Res Bull. 2007;74 (1–3):51–7.

Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. Science 2007;318:71–6.

Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, et al. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. Nature. 1999;402:421–5.

Underwood BJ. False recognition produced by implicit verbal responses. J Exp Psychol 1965;70:122–9.

Volkmar FR, Greenough WT. Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. Science. 1972;176(4041): 1445–47.

West RW, Greenough WT. Effect of environmental complexity on cortical synapses of rats: Preliminary results. Behavioral Biology. 1972; 7(2):279–84.

Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. J Comp Neur Psychol 1908;18:459–82.

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. Science 1990; 250:288–90.

Revisiones

Anderson B. Plasticity of gray matter volume: the cellular and synaptic plasticity that underlies volumetric change. Dev Psychobiol 2011;53:456–65.

Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. Annu Rev Physiol. 1993;55:397–426.

Bookheimer SE, Kelley WM, Petersen SE. Frontal cortex contributes to human memory formation. Nat Neurosci 1999;2:311–4.

Clark RE, Squire LR. An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: history and current issues. Neuropsychologia 2010;48:2234–44.

Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? Annu Rev Psychol 2004;55:51–86.

Cosquet-Vernier P, Riccio DC. Memory reactivation effects independent of reconsolidation. Learn Mem. 2012;19(9):401–9.

Gold P. Protein synthesis inhibition and memory: formation vs amnesia. Neurobiol Learn Mem 2008;89:201–11.

Johnson MK, Raye CL. Reality monitoring. Psychol Rev 1981;88:67–85.

Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1030–8.

Kim JJ, Baxter MG. Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts. Trends Neurosci 2001;24:324–30.

Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci. 2013;14(6):417–428.

Marrone DF, Petit TL. The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. Brain Res Rev. 2002;38:291–308.

Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 2000;23:649–711.

Martin SJ, Morris RG. New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. Hippocampus 2002;12:609–36.

McKenzie S, Eichenbaum H. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? Neuron. 2011;71(2):224–33.

Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998;20:445–68.

Morgado-Bernal I. Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. Neuroscience 2011;176:12–9.

Nader K, Einarsson EO. Memory reconsolidation: an update. Ann N Y Acad Sci 2010;1191:27–41.

Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. Nat Rev Neurosci 2006;7:697–709.

Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. Hum Neurobiol 1987;6:67–80.

White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. Neurobiol Learn Mem 2002;77:125–84.

Libros

Andersen P, Morris R, Amaral D et al. The hippocampus book. Oxford University Press, 2006.

Hebb DO. The Organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley, 1949.

Kolb B, Whishaw IQ. An introduction to Brain and Behavior. New York: Worth, 2011.

Moscovitch M, Winocur G. The frontal cortex and working with memory. En: Stuss DT, Knight RT, eds. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press, 2002; p. 188–209.

Especialización hemisférica y representación simbólica

SECCIÓN V

18. Especialización hemisférica

19. Lenguaje

20. Representación numérica

Especialización hemisférica

18

Ll. Andreu Barrachina

Resumen conceptual

- ✓ Como se ha estudiado en el capítulo 3, el cerebro humano presenta claramente dos partes bien diferenciadas, que se conocen con el nombre de hemisferios cerebrales.
- ✓ Cada uno de estos dos hemisferios recibe las sensaciones y controla los movimientos del lado inverso del cuerpo.
- ✓ Aunque aparentemente los dos hemisferios puedan parecer dos mitades simétricas, ambas difieren en ciertos aspectos neuroanatómicos, neuroquímicos y funcionales.
- ✓ Con el uso de diferentes métodos y el análisis de diferentes grupos de población, muchos estudios se han centrado en analizar estas diferencias. En esta dirección, han sido muy notables las investigaciones llevadas a cabo tanto en pacientes sanos como en pacientes con el síndrome del cerebro dividido y pacientes que presentan lesiones de lateralización. Estas investigaciones, junto con las llevadas a cabo con técnicas como el test de Wada, la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética funcional (RMf), han permitido conocer las diferencias entre ambos hemisferios.
- ✓ Anatómicamente, los dos hemisferios presentan tanto diferencias en la configuración, en la forma y en la disposición de los dos hemisferios cerebrales como también en su distinta organización neuronal y configuración molecular.
- ✓ Respecto al modo de procesamiento, diferentes estudios muestran que los dos hemisferios tienen diferentes modos de procesamiento. Por un lado, el hemisferio izquierdo procesa la información de manera gradual y analítica, con un especial énfasis en las relaciones temporales. Por el otro, el hemisferio derecho procesa la información de manera global, poco sistemática, con un especial énfasis en las relaciones espaciales.
- ✓ Finalmente, también existen diferencias respecto al tipo de información procesada. Diversas investigaciones muestran diferencias tanto en el procesamiento de procesos psicológicos básicos –como la percepción o la atención– como en el procesamiento de procesos más complejos, como el pensamiento o el lenguaje.
- ✓ Estas diferencias entre hemisferios, a pesar de su variabilidad en función del género y la dominancia lateral, aparecen ya desde muy temprana edad. Esto sugiere que el cerebro presenta unas estructuras cognitivas cuya base fundamental está ya presente desde el nacimiento.

Objetivos de aprendizaje

- Definir qué es la especialización hemisférica.
- Conocer los diferentes hitos históricos en la investigación en especialización hemisférica.
- Entender los diferentes métodos de investigación para conocer la especialización hemisférica.
- Describir las principales diferencias entre los dos hemisferios.
- Conocer el desarrollo de la especialización hemisférica.
- Comprender las diferencias individuales en la organización hemisférica.

HEMISFERIOS CEREBRALES: ¿DOS CARAS DE UNA MISMA MONEDA?

Si se observa el cerebro desde un punto de vista superior, se verá que presenta claramente dos partes bien diferenciadas, que se conocen como hemisferios cerebrales. Como se ha visto en el capítulo 3, estas dos grandes áreas cerebrales, separadas por la profunda cisura *sagital*, reciben el nombre de hemisferio cerebral derecho e izquierdo (Fig. 18.1). Cada uno de estos dos hemisferios recibe las sensaciones y controla los movimientos del lado inverso del cuerpo. De esta manera, la información recibida por los sistemas sensoriales

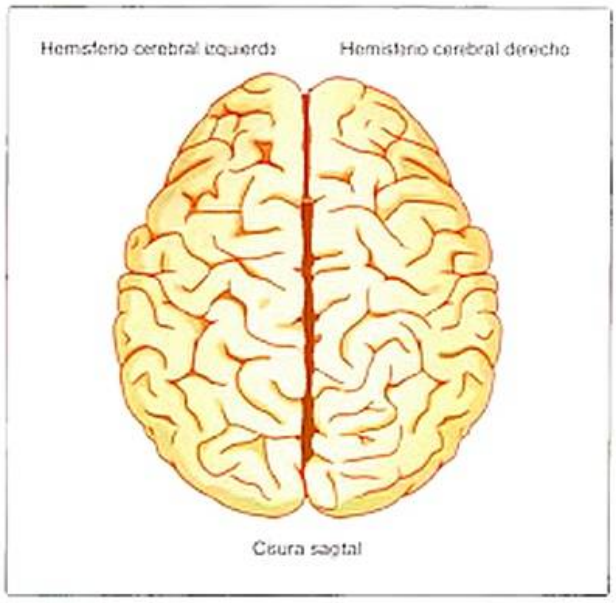


Figura 18-1. Los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, separados por la profunda cisura sagital.

de la mitad derecha del cuerpo es procesada por el hemisferio cerebral izquierdo, y viceversa. Análogamente, el hemisferio derecho controla todos los actos motores de las extremidades de la parte izquierda y el hemisferio izquierdo hace lo propio con las de la parte derecha. A pesar de la aparente simetría entre los dos hemisferios, ambos difieren en ciertos aspectos neuroanatómicos, neuroquímicos y funcionales. Ello quiere decir que los dos hemisferios varían tanto en su configuración y en su estructura como en las funciones que llevan a cabo. Al respecto, los científicos se han centrado en analizar la especialización hemisférica, para tratar de distinguir los procesos que son propios o predominantes en un hemisferio en relación al otro. Con los resultados de estos estudios se han constatado diferentes asimetrías hemisféricas y ha surgido el término *lateralización*, que hace referencia a una función propia de un hemisferio. Es por ello que cuando una capacidad se muestra de manera dominante en un hemisferio se dice que está lateralizada. Finalmente, los científicos han encontrado, además de funciones que son dominantes en uno u otro hemisferio, múltiples canales de comunicación entre los dos hemisferios para coordinar su acción. En este caso, se habla de otro concepto importante, la *integración hemisférica*.

Este capítulo se centrará en analizar las diferencias entre los dos hemisferios cerebrales. En primer lugar, se hará un breve repaso a la historia del estudio de la especialización hemisférica. Seguidamente, se abordarán las diferentes técnicas con las que los científicos han estudiado la asimetría hemisférica y se describirán las diferencias de los dos cerebros en cuanto a sus características anatómicas, el modo de procesamiento de la información y el tipo de información procesada. A continuación, se analizará cómo se integra la información que recibe cada hemisferio y cómo se coordina. Finalmente, se mostrarán el desarrollo de la especialización hemisférica y las diferencias individuales en este aspecto.

Breve repaso a la historia

La idea de que los hemisferios tienen diferentes funciones apareció en la escena científica alrededor del 1860, cuando Paul Broca (Fig. 18-2) descubrió que el hemisferio izquierdo es fundamental en el procesamiento del lenguaje. En 1861, observó que su primer paciente en el Hospital Bicêtre, llamado Leborgne y apodado «Monsieur Tan» o «Tan-Tan», sólo podía producir la sílaba «tan» aunque tenía una buena comprensión del lenguaje, ya que era capaz de seguir órdenes verbales sencillas. Después de observar que no tenía ningún problema en los órganos bucofonatorios ni en el tracto vocal, se planteó si el problema se concentraba en el cerebro. De esta manera, tras morir Leborgne, Broca observó que su cerebro tenía una lesión en el lado izquierdo. En 1864, tras realizar estudios *post mortem* a casi una decena de afásicos, observó que todos tenían una lesión en la corteza prefrontal inferior del hemisferio izquierdo. Desde entonces esta área, implicada en la producción del habla, recibe su nombre, área de Broca (Fig. 18-2).

Tal como se analizará en el próximo capítulo, la importancia del hemisferio izquierdo en el procesamiento del lenguaje fue confirmada por Karl Wernicke, neurólogo y psiquiatra alemán que, en su libro *El síndrome afásico* (1874), describió lo que más tarde se denominaría afasia sensorial (imposibilidad para comprender el significado del lenguaje hablado), distinguiéndola de la afasia motora (dificultad para recordar los movimientos articulatorios del habla), descrita por Paul Broca. Wernicke observó que la afectación en otra área cerebral del hemisferio izquierdo causaba problemas diferentes a los descritos por Broca (Recuadro 18-1). Él encontró que una lesión

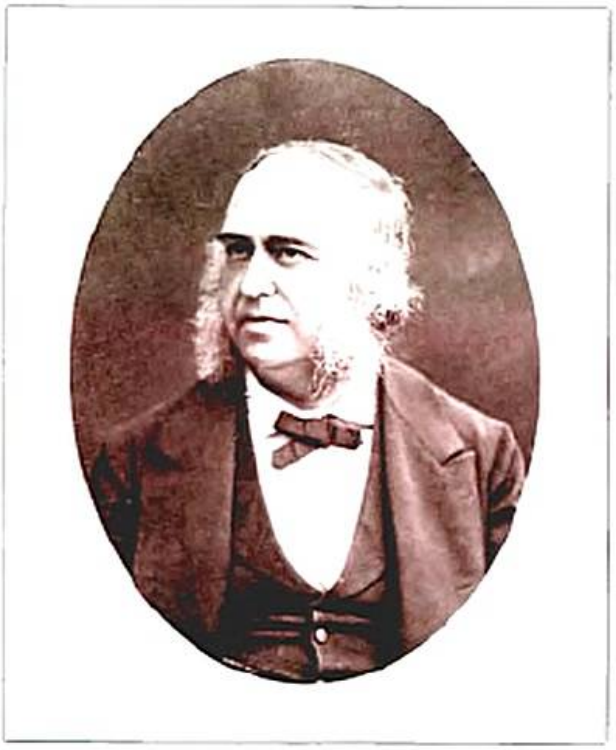


Figura 18-2. Paul Pierre Broca (1824-1880), médico, anatomista y antropólogo francés.

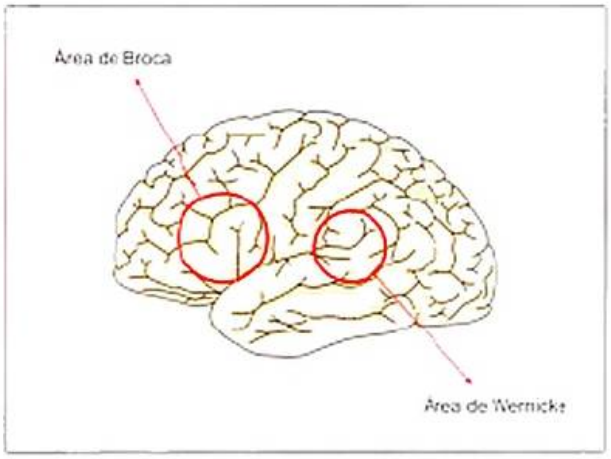


Figura 18-3. Las áreas de Broca y Wernicke deben su nombre al apellido de sus descubridores.

en el lóbulo temporal (fig. 18-3) generaba que el paciente perdiera la habilidad de comprender el lenguaje, aunque mantenía cierta capacidad de hablar de manera fluente (frases sencilla o sin sentido). En el [redacted] del próximo capítulo se realizará una clasificación detallada de los principales síndromes afásicos.

John Hughlings Jackson, neurólogo inglés, introdujo el concepto de la *dominancia cerebral*, que indica que un hemisferio domina la función mental sobre el otro. Como el lenguaje era visto como el más complejo de los procesos psicológicos, y los estudios de Broca y Wernicke habían demostrado que ésta se llevaba a cabo fundamentalmente en el hemisferio izquierdo, se consideró que era el hemisferio dominante. Desde entonces esta idea sobre la preponderancia del hemisferio izquierdo tuvo una gran aceptación y no fue hasta la segunda década del siglo XX que comenzó a gestarse la idea de que cada hemisferio tiene su propia especialización. Estudios como los llevados a cabo por Brenda Milner en el Instituto Neurológico de Montreal fueron muy importantes para este cambio de concepción. Milner descubrió que la afectación del área temporal del hemisferio derecho producía una incapacidad de adquirir nuevos recuerdos, mientras que capacidades cognitivas como el lenguaje, la percepción y el razonamiento seguían intactos (v. cap. 16). Sin embargo, los estudios que resultaron cruciales para extender la idea que cada hemisferio está especializado en unas funciones concretas fueron los llevados a cabo por Roger Sperry. Este científico se interesó por estudiar a un veterano de 48 años cuya cabeza recibió el impacto de fragmentos de bomba durante la Segunda Guerra Mundial y que había comenzado a tener ataques de epilepsia. Durante más de 5 años los médicos del *White Memorial Medical Center* en Los Ángeles probaron múltiples remedios posibles, sin éxito. Finalmente los cirujanos optaron por cortar su cuerpo calloso y los ataques pararon como por arte de magia. Sin embargo, el efecto secundario fue que, aunque podía comprender órdenes verbales («levante la mano», «doble la rodilla»), sólo podía realizarlas con el lado derecho de su cuerpo. No podía responder con su lado izquierdo. Evidentemente el hemisferio derecho, que controla las extremidades izquierdas, no comprendía esa clase de lenguaje.

A partir de este hallazgo, el mundo científico comenzó a trabajar sobre la hipótesis de que cada hemisferio y cada área cerebral estarían dedicados a unas funciones determinadas. Se inició entonces una carrera sin descanso para resolver uno de los grandes enigmas para la humanidad: descubrir las funciones que alberga cada hemisferio cerebral.

Recuadro 18-1. Afasia

La afasia es un trastorno causado por lesiones en las partes del cerebro que controlan el lenguaje. Si la afectación se localiza en la circunvolución frontal inferior izquierda (área de Broca) y áreas adyacentes, se produce la afasia expresiva o afasia motora, que afecta a la producción del lenguaje. En casos extremos, los pacientes solamente pueden producir una sola palabra. El caso más famoso es el del paciente de Paul Broca (llamado Lebargne, que presentaba una gran dificultad para hablar ya que su lenguaje articulado se limitaba a la sílaba «tan». En cambio, si la afectación se produce en las áreas temporoparietales (área de Wernicke), se produce la afasia receptiva o afasia sensorial, que afecta a la comprensión del lenguaje (v. Material web. Animaciones y videos. Video de afasia).

Métodos para conocer la especialización hemisférica

A partir de los estudios de Sperry, la comunidad científica comenzó a considerar que cada hemisferio cerebral estaba dedicado, o mejor dicho, estaba especializado en ciertos procesos cognitivos. Asumida esta premisa previa, se abría todo un horizonte en la investigación en neurociencias, pues era necesario concretar cuáles eran los procesos propios o dominantes en cada hemisferio y describir el grado de dominancia e integración. Para poder conseguir este objetivo se han utilizado diferentes metodologías y se han estudiado a personas con diferentes características:

Estudios con pacientes con el síndrome del cerebro dividido. Sperry fue el primer investigador que se centró en la especialización hemisférica. No obstante, su interés primario era poder averiguar cuál era la función del cuerpo calloso, que, tal como hemos visto en el capítulo 3, se trata de un haz de fibras nerviosas que conecta los dos hemisferios. Comenzó sus estudios con animales como gatos y monos, en los que encontró que el cuerpo calloso desempeña un papel fundamental en la transferencia de información entre los dos hemisferios cerebrales. En sus estudios con gatos, los entrenaba para elegir una imagen de una cruz y rechazar la de un círculo. Si elegían la cruz eran recompensados con comida; si no, no se les ofrecía nada. Una vez que aprendieron esta relación y tras seccionarles el cuerpo calloso, observó que esta discriminación visual se mantenía cuando la imagen de la cruz era observada con un ojo pero no cuando lo era con el otro. Justamente en la misma época en la cual Sperry realizaba estos estudios, el año 1961, los neurocirujanos del *White Memorial Medical Center* de Los Ángeles Joseph Bogen y Philip Vogel habían comenzado a hacer una intervención basada en la sección completa del cuerpo calloso para tratar pacientes con

convulsiones epilépticas intratables con fármacos. Las personas a las que se les aplicó esta intervención presentaron el denominado síndrome de cerebro dividido.

> El *síndrome de cerebro dividido* es una afectación que se produce tras una intervención quirúrgica que supone la sección del cuerpo calloso (comisurotomía). Generalmente esta operación se aplica a personas con fuertes ataques epilépticos. Los efectos de este síndrome han aportado información muy útil para conocer con mayor detalle la especialización hemisférica. Cuando el cuerpo calloso está intacto, los dos hemisferios pueden coordinar su procesamiento gracias al tránsito de información de ida y vuelta entre ambos hemisferios. Sin embargo, cuando el cuerpo calloso ha sido seccionado, la información de un hemisferio no puede ser enviada al otro. Al conocer los efectos que el síndrome de cerebro dividido tenía en los pacientes, Sperry y sus colaboradores comenzaron a centrar sus investigaciones en estos pacientes, a fin de determinar las competencias de cada hemisferio. Es necesario recordar que la corteza motora del hemisferio izquierdo controla el hemicuerpo derecho y que el hemicuerpo izquierdo es dirigido, por su parte, desde el hemisferio derecho. De manera similar, la información sensorial de cada hemicuerpo se dirige al hemisferio contralateral.

Sperry et al. se centraron inicialmente en determinar la lateralización de la producción del habla, puesto que los estudios de Broca situaban esta facultad humana en el cerebro izquierdo. Para analizar este aspecto, el equipo de Sperry mostraba a los pacientes con el síndrome del cerebro dividido, en una u otra mano, diferentes objetos de uso frecuente como lápices, cigarrillos o vasos, ocultos a la vista. De esta manera, los objetos sólo podían ser reconocidos por el tacto y procesados por el hemisferio contrario a la mano con la que eran tocados. Así pues, los objetos dispuestos en la mano derecha eran percibidos sólo por el hemisferio izquierdo, y viceversa. Sorprendentemente, los pacientes sólo fueron capaces de poder nombrar aquellos objetos situados en la mano derecha y, por lo tanto, procesados por el hemisferio izquierdo. Entonces pensaron que quizás esto había sido debido a una casualidad, y que justamente los objetos situados en la mano izquierda no habían podido ser reconocidos y por ello no los habrían podían nombrar. Para descartar esta posibilidad, los investigadores cambiaron la tarea y pidieron a los participantes que demostraran el uso correcto de esos objetos. En este caso, no presentaron problemas para usarlos aunque estuvieran situados en la mano izquierda, lo que demostró que conocían los objetos. Es por ello que los investigadores concluyeron que el hemisferio cerebral izquierdo es el encargado de controlar la producción del habla.

Otros estudios posteriores demostraron que el hemisferio derecho, en cambio, es preponderante en tareas de conocimiento espacial. En una tarea que consistía en reproducir con el uso de cubos figuras simples impresas (fig. 18-4), cuando los pacientes comisurotomizados lo intentaban con la mano derecha (hemisferio izquierdo), eran incapaces de copiarlas.

Figura 18-4. La prueba de Cubos de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS) consiste en reproducir, mediante pequeños cubos, figuras simples impresas.

Sin embargo, cuando lo intentaban con la mano izquierda (hemisferio derecho) no presentaban ningún problema.

Sin embargo, aunque los datos que ofrecen los pacientes con el síndrome de cerebro dividido han sido muy útiles para poder entender la especialización hemisférica, los resultados deben ser tomados con precaución. En primer lugar, se debe tener en cuenta que estos pacientes eran personas que habían padecido largos períodos de afectación epiléptica, por lo que sus cerebros no eran cerebros típicos. Además, el hecho de seccionar los hemisferios hace que estos se retracten y ello puede generar ciertos daños en otras áreas cerebrales, además del cuerpo calloso. Finalmente, otra limitación es la relativamente pequeña población de pacientes que han sido extensivamente analizados y los diferentes patrones de respuesta hallados entre los evaluados. Por todo ello, se han utilizado otros pacientes y métodos para comparar los datos obtenidos con pacientes de síndrome del cerebro dividido.

Estudios con pacientes que presentan lesiones de lateralización. Aunque los pacientes con síndrome del cerebro dividido son los que más se han utilizado para valorar la especialización hemisférica, también se han llevado a cabo diferentes estudios con pacientes que muestran otras afectaciones neurológicas. Los pacientes con daño cerebral han demostrado que las lesiones en el hemisferio derecho presentan consecuencias diferentes que las que se concentran en el hemisferio izquierdo. Mientras que las lesiones en el hemisferio izquierdo generan alteraciones en el procesamiento del lenguaje, las del hemisferio derecho afectan a la capacidad espacial y visuoespacial. Los pacientes, por ejemplo, tienen dificultades en orientación y en el reconocimiento de objetos que no se presentan en su forma canónica o habitual. Además, los afectados en el hemisferio derecho también presentan problemas en distinguir diferentes sonidos y tonos de voz. En definitiva, muchas investigaciones muestran que el hemisferio derecho presenta unas habilidades cognitivas tan sofisticadas como el izquierdo, aunque no en habilidades lingüísticas.

Test de Wada. Es una prueba utilizada en aquellos pacientes a los que se les debe extirpar tejido cerebral para controlar sus ataques epilépticos. Previamente a la intervención quirúr-

gica, se les aplica esta prueba para comprobar cuál es el hemisferio dominante. En concreto, esta técnica permite comprobar cuál es el hemisferio responsable de la producción del habla. Como se verá más adelante, el hemisferio izquierdo es casi siempre el dominante para el habla, pero no siempre. Además, las personas zurdas son más heterogéneas y, en un porcentaje mayor que los diestros, el procesamiento verbal está lateralizado en el hemisferio derecho. La prueba se realiza mediante la inyección de amobarbital en los vasos sanguíneos que irrigan la mitad del cerebro, lo que permite «dormir» a una parte del cerebro durante unos minutos y, entonces, se observa lo que la otra mitad del cerebro puede hacer (Recuadro 18-2).

La investigación mediante la utilización de este método ha revelado que el hemisferio izquierdo es el dominante para el habla en el 95% de los diestros, un hallazgo que es congruente con la afectación que presentan las personas con daño cerebral unilateral. A pesar de que el test de Wada ha permitido conocer diferentes aspectos de la especialización hemisférica, como puede imaginarse, es una prueba muy invasiva y, por ello, en los últimos años se han hecho muchos estudios para determinar si otras técnicas pueden ser usadas para localizar las áreas críticas para el lenguaje antes de la neurocirugía. En esta dirección, se ha analizado el uso de la MEG, que es una técnica no invasiva que registra la actividad funcional cerebral mediante la captación de campos magnéticos, permitiendo investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. También se ha analizado la utilidad de la RMf que, como se ha visto en el capítulo 4, es una técnica que permite registrar las regiones cerebrales que ejecutan una tarea determinada a partir del análisis de los niveles de oxígeno en sangre en el cerebro. Sin embargo, a pesar de los avances que han supuesto estas técnicas, la de Wada sigue siendo ampliamente utilizado en neurocirugía.

Estudios con individuos neurológicamente sanos. Por último, existe todo un *corpus* de estudios centrados en analizar a personas sin ningún tipo de alteración neurológica. El análisis de las diferencias hemisféricas en estas personas es relativamente sencillo, porque muchas de las modalidades sensoriales que son ejecutadas con la mitad del cuerpo son procesadas con el hemisferio cerebral inverso al que las produce. Al respecto, se ha investigado la lateralización de las modalidades visual, auditiva y táctil. La visión ha sido analizada partiendo de la base de que la información del campo visual derecho es procesada por la corteza visual primaria del hemisferio izquierdo, y viceversa. Por ello, los estudios de esta capacidad se han centrado en presentar información separadamente en un campo visual o en otro, técnica que se conoce como *técnica de campo visual dividido* (fig. 18-5). De esta manera, se analiza cómo procesa cada hemisferio la información comparando la velocidad y la corrección del análisis, el reconocimiento y el grado de recuerdo de imágenes presentadas en un campo visual u otro. En concreto, en la técnica de campo visual dividido se presentan los estímulos visuales durante 200 ms o menos, pues esta porción de tiempo es la que los seres humanos necesitan para realizar una sacada (que es como se conoce el desplazamiento de la mirada de un lugar a otro). Sólo si los ojos se mantienen fijos en un punto, la mirada a uno u otro campo visual queda garantizada. Es por ello que los investigadores sitúan dos estímulos visuales separados un par de grados del centro de la pantalla y, de esta manera, garantizan que cada estímulo únicamente es procesado en el campo visual deseado. Con estos estudios se ha demostrado la simetría en la percepción visual entre los dos hemisferios (v. cap. 10).

Recuadro 18-2. Test de Wada

El test de Wada debe su nombre al Dr. John A. Wada, quien la comenzó a aplicar en la Universidad de Columbia. El propósito de la prueba de Wada es analizar el lenguaje y la memoria de cada hemisferio cerebral por separado. Esta prueba se realiza mediante la cateterización de la carótida interna a través de la vía de la arteria femoral, por la que se administra un anestésico amital sódico (amorbital) que inhabilita las funciones de un hemisferio cerebral durante unos minutos. En concreto, un momento antes de inyectar el anestésico se le pide al paciente que levante los dos brazos y que empiece a contar. Al cabo de unos segundos de la inyección, el anestésico hace efecto y el brazo contrario al hemisferio anestesiado cae. El paciente muestra una hemiplejia de este lado. Antes de la anestesia se presenta al paciente material verbal, como frases, etc., y material pictórico, como dibujos de objetos, etc., para que los memorice. Entonces se le aplica la anestesia y se examina la presencia o ausencia de lenguaje espontáneo; la capacidad de comprensión de órdenes verbales que tiene la persona; la capacidad de realizar gestos; la capacidad de evocar nombres; la capacidad lectora y la capacidad para memorizar nueva información, tanto de tipo verbal como de tipo pictórica. Después de la anestesia se le pide al paciente que intente recordar qué sucedió minutos antes. Con esto se evalúa su memoria episódica. También se le pregunta si recuerda la frase leída o los objetos presentados visualmente y así se evalúa su memoria semántica (v. Material web, Animaciones y videos, Test de Wada).

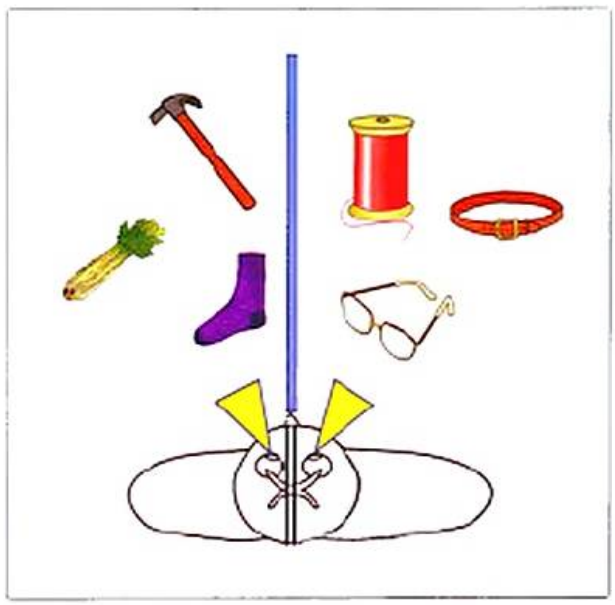


Figura 18-5. En la técnica de campo visual dividido se muestra información separadamente en un campo visual y en el otro.

Una lógica similar ha sido aplicada a los estudios que investigan el procesamiento somatosensorial de la información táctil. La técnica, conocida como *palpación dióptica*, consiste en la presentación de dos ítems de manera simultánea, una en cada mano, para que la persona los identifique. Mientras se produce el reconocimiento, las personas no pueden ver los ítems pues se les cubren los ojos o se dispone una pantalla que evita el uso de la visión para la consecución de la tarea. La información táctil de la mano izquierda se proyecta en la región somatosensorial del hemisferio derecho, y viceversa. La diferente capacidad de reconocimiento de objetos de una a otra mano, generalmente superior con la mano izquierda, es interpretada como una mayor especialización del hemisferio derecho en este tipo de tareas.

Por otro lado, la lateralización de la modalidad auditiva es un poco más complicada de analizar. La información de cada oído es procesada por la corteza auditiva primaria del hemisferio contralateral y con la corteza auditiva primaria del hemisferio ipsilateral, es decir, que tanto el hemisferio contrario como el mismo que recibe la información procesan el estímulo auditivo (v. cap. 10). Es por ello que si cada oído está conectado con los dos hemisferios resulta complicado poder disociar la especialización de uno u otro. Para efectuar esta diferenciación se utiliza la *técnica de la presentación dicótica* (fig. 18-6). Esta técnica se basa en la presentación de diferente información auditiva en uno y otro oído, de manera que cada hemisferio reciba la información tanto de del oído contralateral como del ipsilateral. Esto provoca una competición entre la diferente información recibida de uno y otro oído, que acaba suprimiendo la información que llega del mismo hemisferio. De esta manera, la información del oído derecho acaba siendo prácticamente procesada por la corteza auditiva primaria del hemisferio izquierdo, y viceversa.

Figura 18-6. En la técnica de la presentación o escucha dicótica se muestra a los participantes información auditiva simultánea y diferente en uno y otro oído.

> Los diferentes estudios llevados a cabo con las técnicas descritas muestran diferentes asimetrías en la percepción de la información sensorial. En general, aquella información de naturaleza verbal es procesada por el hemisferio izquierdo, mientras que aquella que no incluye contenido verbal es procesada en el hemisferio derecho. Existen algunas excepciones, que se comentarán más adelante, como el procesamiento del contenido emocional del lenguaje (prosodia), que se encarga el hemisferio derecho.

ASIMETRÍA HEMISFÉRICA

Asimetría hemisférica anatómica

Como ya se ha mencionado al inicio del capítulo, el cerebro presenta dos hemisferios cerebrales que aparentemente parecen totalmente simétricos; no obstante, cuando se analiza su configuración anatómica y funcionalidad se observan algunas asimetrías. Este apartado se centrará en analizar la asimetría anatómica o morfológica, es decir, se analizarán las diferencias en la configuración, la forma y la disposición de los dos hemisferios cerebrales, y también su distinta organización neuronal y configuración molecular.

Pierre Gratiolet, en 1860, fue el primero en analizar que las circunvoluciones corticales separadas por cisuras o surcos maduraban más rápidamente en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Un siglo después Norman Geschwind y Walter Levinsky en la *Harvard Medical School* describieron una asimetría anatómica del plano temporal (*planum temporale*) en el lóbulo temporal. También denominada área de Wernicke, el plano temporal se encuentra justamente detrás del área auditiva primaria situada en el área de Heschl dentro de la cisura lateral o de Silvio. Como promedio, en un 65 % de los cerebros estudiados por Geschwind y Levinsky, el plano temporal del hemisferio cerebral izquierdo era cerca de 1 cm más largo que el del hemisferio derecho. Diferentes investigadores han reproducido este hallazgo, observando que entre el 65 y el 90 % de los individuos, según el estudio, presentaban esta asimetría morfológica. Como consecuencia, la contigua área auditiva primaria es más larga en el hemisferio derecho porque hay, generalmente, dos circunvoluciones de Heschl en el hemisferio derecho y sólo una en el izquierdo (fig. 18-7). No obstante, aunque ésta es la diferencia más evidente, diferentes registros de resonancia magnética y RMf de cerebros vivos, muestran otras diferencias anatómicas y funcionales:

- El hemisferio derecho es ligeramente más largo y pesado que el izquierdo. Sin embargo, el hemisferio izquierdo contiene más sustancia gris que sustancia blanca.
- Los lóbulos temporales muestran una acusada asimetría estructural que puede ser la base de la especialización del hemisferio izquierdo para el lenguaje y del derecho para la música.
- La asimetría en la corteza del lóbulo temporal se relaciona con la correspondiente asimetría en el tálamo. Esta asimetría anatómica se complementa con una aparente asimetría funcional en el tálamo, siendo el izquierdo dominante para las funciones de lenguaje.
- La pendiente de la cisura lateral es más suave en el hemisferio izquierdo que en el derecho. En consecuencia, la región de la corteza temporoparietal que sale de la cisura ventral hasta la lateral es más larga en el hemisferio derecho.

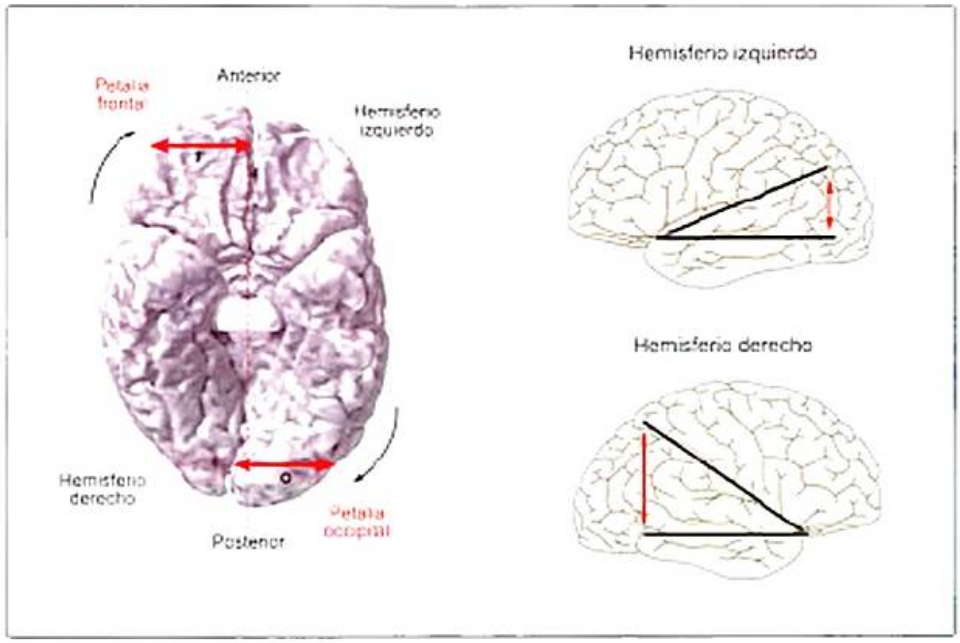


Figura 18-7. Principales diferencias anatómicas entre el hemisferio derecho y el izquierdo.

- El opérculo frontal situado en el área de Broca está organizado de manera diferente en el hemisferio izquierdo y en el derecho. El área visible en la superficie del cerebro es alrededor de un tercio más larga en el hemisferio derecho que en el izquierdo, mientras que el área de la corteza interior situada bajo los surcos de la región es más grande en el izquierdo que en el derecho. Esta asimetría anatómica seguramente se corresponde con la lateralización de las regiones, el lado izquierdo especializado en la producción de la gramática del lenguaje, y el derecho en la prosodia.
- La distribución de diferentes neurotransmisores es asimétrica tanto en la región cortical como en la subcortical. En concreto en la distribución de la acetilcolina, del ácido ácido γ-aminobutírico (GABA), de la noradrenalina y de la dopamina.
- El hemisferio derecho se extiende más hacia adelante que el derecho y las astas occipitales de los ventrículos laterales son cinco veces más largos en el hemisferio derecho que en el izquierdo. Estas asimetrías presumiblemente corresponden a alguna diferencia en la organización cerebral que aún no ha sido identificada.

Aunque la bibliografía científica ha recogido otras pequeñas diferencias (tabla 18-1), éstas son las más significativas. Ahora bien, las diferencias no acaban en la configuración de los dos hemisferios. Tal como hemos descrito ampliamente en el capítulo 2, la actividad cerebral se lleva a cabo mediante las neuronas y sus conexiones. Es por ello que ahora se analizarán las diferencias de los dos hemisferios en cuanto a su organización y morfología celular. Caracterizar las diferencias en este aspecto es una tarea titánica, dado el gran número de células nerviosas con las que cuenta el cerebro. Diferentes autores, como Arnold Scheibel y sus colaboradores, compararon los campos dendríticos (el conjunto de todas las dendritas de una neurona) de las células piramidales en el área de Broca del opérculo frontal izquierdo, con las del área facial de la corteza motora en la corteza precentral izquierda y con las regiones homólogas en el hemisferio derecho. Scheibel encontró que las neuronas en cada una de estas áreas tenían diferentes patrones de ramificación dendrítica. El grado de ramificación dendrítica en cada hemisferio es importante en tanto que cada rama es una localización potencial para la mejora o supresión de los potenciales graduados en la arborización dendrítica. De este modo, cuando más puntos de ramificación, mayor grado de libertad respecto a la actividad final de la neurona. Ahora bien, los datos de Scheibel deben tomarse con cautela, pues sólo analizó seis cerebros y en cinco observó diferencias en los patrones de ramificación dendrítica. El cerebro en el que no encontró diferencias pertenecía a un zurdo, mientras que los otros eran de personas diestras.

Tabla 18-1. Pequeñas diferencias anatómicas entre los dos hemisferios

Asimetrías que favorecen al hemisferio izquierdo	Asimetrías que favorecen al hemisferio derecho
• Cisura lateral (cisura de Silvio) más larga	• Más pesado
• Ínsula más larga	• Cráneo interno más largo tamaño
• Duplicación de la circunvolución circular	• Duplicación de la circunvolución de Heschl
• Más sustancia gris	• Núcleo geniculado medial mayor (tálamo)
• Plano temporal más largo	• Área de convexidad del opérculo frontal más larga
• Lóbulo temporal medial más largo	• Lóbulo frontal más ancho
• Lóbulo occipital más ancho	
• Corteza más gruesa	
• Núcleo lateral posterior más largo (tálamo)	
• Lóbulo parietal inferior más largo	

En los últimos años, la investigación sobre los genes ha alcanzado una gran relevancia. En concreto, el Proyecto de Genoma Humano completado en 2003 ha permitido a los investigadores analizar la asimetría cerebral respecto a la regulación genética. En esta dirección, Tao Sun comparó los niveles de expresión genética en la región perisilviana de los hemisferios derecho e izquierdo del cerebro del feto y encontró que 27 genes estaban expresados de manera diferente en los dos hemisferios. Concretamente, encontró que uno de los genes que se reproducen de forma asimétrica se expresó en la transcripción del *Lim Domain Only 4* (LMO4). Se ha encontrado que este gen es esencial para el desarrollo cortical en ratones. Los hallazgos de Tao Sun han sentado las bases de la concepción que la asimetría cortical humana tiene una base molecular.

El cerebro presenta diferencias hemisféricas en relación a la estructura cerebral, a la organización y morfología neuronal y a la configuración molecular.

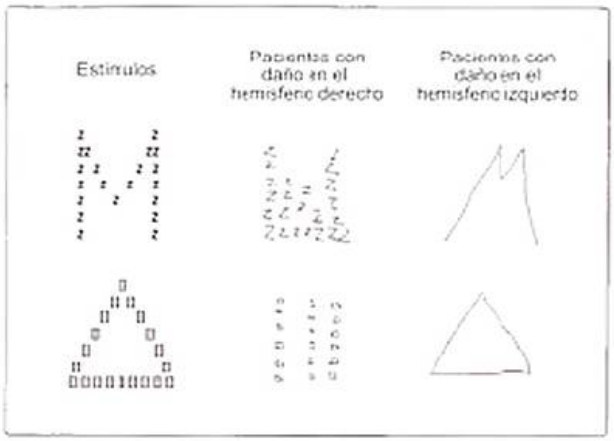


Figura 18-8. Diferentes modos de procesamiento de la información según el hemisferio afectado. Los pacientes con daño en el hemisferio derecho pueden dibujar los componentes de un dibujo (las «z» o los cuadrados) pero no la forma global, puesto que procesan la información de manera gradual y analítica. En cambio, los pacientes con daño en el hemisferio izquierdo sí son capaces de dibujar la forma global pero no sus formantes concretos.

Asimetría hemisférica en el modo de procesamiento

De forma añadida a las diferencias anatómicas, celulares y genéticas entre los dos hemisferios, existen también diferencias con respecto a cómo trabajan. A continuación se describirán estas diferencias en la manera como procesa la información uno u otro hemisferio cerebral.

Diferentes teorías sugieren que los hemisferios tienen diferentes modos de procesamiento. Una de las teorías más aceptada considera que el hemisferio izquierdo procesa la información de manera gradual y analítica, con un especial énfasis en las relaciones temporales. En cambio, el hemisferio derecho procesa la información de manera global, poco sistemática, con un especial énfasis en las relaciones espaciales. Estos diferentes modos de procesamiento de la información pueden ser observados comparando las destrezas de pacientes con afectación unilateral (bien en el hemisferio derecho, bien en el izquierdo). Por ejemplo, los individuos que son expuestos a imágenes de figuras organizadas jerárquicamente, después de sufrir una lesión en el hemisferio derecho (por lo tanto, con el hemisferio izquierdo intacto), tienen dificultades en prestar atención a las formas globales de los ítems pero en cambio no presentan ningún problema en atender a las pequeñas piezas que conforman la imagen global (fig. 18-8). Por otro lado, cuando la lesión se sitúa en el hemisferio izquierdo (por lo tanto, con el hemisferio derecho intacto), los pacientes tienen problemas en procesar las partes pero no con la forma global. Independientemente de si los estímulos son o no verbales, el hemisferio izquierdo está especializado en la percepción de los detalles y el derecho, en la percepción de la globalidad. Esto no quiere decir que cuando se realiza una tarea que precise una percepción muy detallada el hemisferio derecho no trabaje, sino que los dos trabajan de manera coordinada aportando su punto de vista sobre la realidad que es percibida.

Incluso en aquellas tareas en las que tradicionalmente se ha atribuido una mayor especialización a un hemisferio, también actúa el otro. Es el caso de tareas como la comprensión de una metáfora o de una historia. Estas actividades son de carácter lingüístico y, por consiguiente, propias del hemisferio izquierdo, pero en las cuales también participa el derecho. O a la inversa, en tareas que requieren distinguir entre arriba o abajo, derecha o izquierda –ejercicios espaciales propios del hemisferio derecho– también participa el izquierdo.

Los investigadores se han centrado en poder explicar la diferente especialización funcional entre los dos hemisferios. Una de las teorías más influyentes fue *la hipótesis de la frecuencia espacial*, que propone que los hemisferios difieren en su habilidad de procesar la frecuencia de la información visual. La información tiene una frecuencia espacial baja si en el campo visual se produce una suave oscilación de oscuro a claro. En cambio, la frecuencia espacial alta se produce si la información visual del entorno visual cambia rápidamente de oscuro a claro. En consecuencia, las frecuencias espaciales altas se producen en los cambios espaciales bruscos –que son propios, por lo general, de los bordes de los objetos– y se corresponden con a la información de la configuración de una forma y de sus detalles finos. Por otro lado, las frecuencias espaciales bajas representan la información global sobre la forma, su orientación general y sus proporciones. De esta forma, la hipótesis de la frecuencia espacial defiende que el hemisferio cerebral derecho está especializado en la percepción de las frecuencias espaciales bajas y el izquierdo, en la percepción de las frecuencias altas. Ahora bien, no es que un hemisferio se centre en frecuencias altas o bajas en términos absolutos, sino que en función de los valores del contexto el hemisferio derecho procesa las más bajas y el izquierdo las más altas. Esta circunstancia ha sido explicada con la teoría del doble filtrado de la frecuencia. Según esta teoría, después de haber sido identificada la información visual relevante para hacer una tarea, se produce un filtrado que, según el valor de

la frecuencia, determina que la información sea procesada por uno u otro hemisferio.

> Los dos hemisferios cerebrales presentan diferencias en el modo de procesamiento de la información. El hemisferio izquierdo procesa la información de manera gradual y analítica, con un especial énfasis en las relaciones temporales. En cambio, el hemisferio derecho procesa la información de manera global y poco sistemática, con un especial énfasis en las relaciones espaciales.

Asimetría hemisférica en el tipo de información procesada

Uno de los principales objetivos de las neurociencias ha sido la pretensión de establecer las diferentes áreas del cerebro que están implicadas en cada función cognitiva. Es por ello que muchos estudios se han centrado en analizar en qué zona del cerebro se llevan a cabo diferentes procesos psicológicos básicos como la atención (v. cap. 15), la percepción (v. cap. 9) u otros más complejos, como el lenguaje (v. cap. 19). En esta dirección, se han realizado innumerables estudios con pacientes con el síndrome del cerebro dividido y con diferentes técnicas de neuroimagen para observar si un hemisferio está especializado en una tarea o si –por el contrario– ésta es compartida por ambos. Estos estudios muestran que muchos de los procesos básicos de percepción están duplicados en los dos hemisferios. Por lo tanto, se llevan a cabo de manera independiente en los dos hemisferios, incluso en ausencia del cuerpo calloso. Sin embargo, esto es diferente en los procesos de atención, puesto que algunas formas de atención se integran a nivel subcortical y, por ello, actúan de manera independiente en los dos hemisferios. Por otro lado, los procesos cognitivos de alto nivel como el pensamiento y el lenguaje sí implican una mayor especialización hemisférica. Seguidamente analizaremos con un poco más de detalle las capacidades o procesos cognitivos que se encuentran más lateralizados en uno u otro hemisferio.

Percepción y atención

Tal como se ha señalado en el capítulo 9, la percepción es entendida como la capacidad de captar, elaborar e interpretar un estímulo. A su vez, la atención puede ser definida de forma general como la capacidad de focalizar y mantener los recursos cognitivos centrados en un estímulo (v. cap. 15). Ciertamente, estas dos capacidades son muy importantes pues determinan qué parte de la realidad es percibida por los seres humanos y cómo es interpretada esa realidad.

De las diferentes capacidades perceptivas con las que cuentan los seres humanos, la que ha sido más extensivamente estudiada es, sin lugar a dudas, la percepción visual.

Como se ha observado, los estímulos percibidos en el campo visual derecho viajan hasta la corteza visual izquierda para ser procesados, y los percibidos en el campo visual izquierdo se proyectan en la corteza visual derecha. A partir de esta certeza, los investigadores utilizan un instrumento especial, el *taquistoscopio*, que permite presentar información visual a cada campo visual de manera independiente.

> Después de la sección completa del cuerpo calloso, la información perceptiva no interactúa entre los dos hemisferios; no obstante, los mecanismos atencionales continúan interactuando bajo ciertas circunstancias. De esta manera, a pesar de que los dos hemisferios centren sus recursos en la captación de una misma información visual, no son capaces de integrarla.

Después de más de 50 años estudiando la percepción visual con esta técnica, se ha obtenido mucha información que ha permitido analizar el grado de especialización de cada hemisferio y el grado integración interhemisférica en este tipo tareas. En un destacado estudio con pacientes con el síndrome del cerebro dividido se les mostraba una palabra en el campo visual derecho y otra en el izquierdo. A partir de estas dos palabras, la tarea consistía en integrar en un dibujo las dos palabras. Por ejemplo, si se habían presentado las palabras *diez* y *reloj*, debían dibujar un reloj marcando las 10 horas. Lo que observaron los investigadores fue que en parejas de palabras ambiguas, por ejemplo, *perro* y *caliente* (en inglés, *hot* y *dog*), los pacientes realizaban siempre dibujos de manera literal (p. ej., un perro con una estufa) y nunca de manera integrada, por ejemplo, dibujando un bocadillo con una salchicha. Además, en muchos casos los pacientes dibujaban solamente los dibujos de las palabras presentadas en el hemisferio izquierdo, mostrando la superioridad de este hemisferio para las tareas verbales.

> Mientras que diferentes estudios realizados con pacientes con el síndrome del cerebro dividido han mostrado que la identificación de objetos se lleva a cabo de manera aislada en cada hemisferio, la información sobre ubicaciones espaciales puede ser integrada entre hemisferios.

En un experimento diseñado para analizar si la información espacial requería integración interhemisférica, se mostraba a los participantes una cuadrícula con cuatro puntos en cada campo visual (fig. 18.1). En unos ensayos, se les pedía que movieran los ojos hacia el punto que era destacado en la parrilla. En otros ensayos, se les requería que movieran los ojos hacia al mismo punto, pero correspondiente al campo visual contrario. Los pacientes no presentaron ningún problema en esta tarea, por lo que se interpretó que, a pesar de habérseles seccionado el cuerpo calloso, la percepción espacial se llevaba a cabo con la integración de la información que aportan los dos hemisferios.

Este hallazgo de que algún tipo de información espacial queda integrado entre las dos mitades del cerebro deja abierta la cuestión de si los procesos de atención relacionados con la información espacial también requieren una integración de la información de los dos hemisferios. De manera sorprendente, los pacientes con el síndrome del cerebro dividido pueden

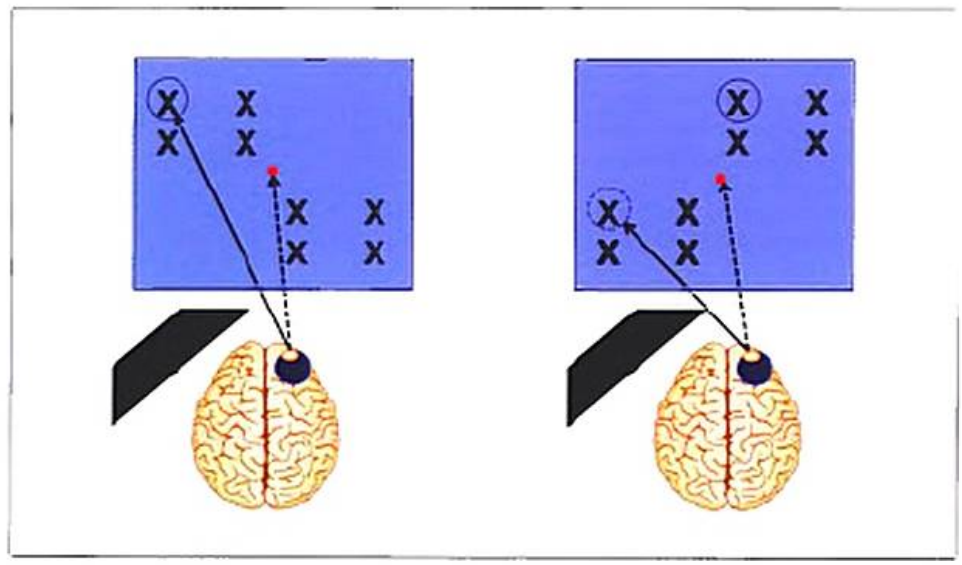


Figura 16-9. Experimento diseñado para analizar si la información espacial requería integración interhemisférica. Se mostraba a los participantes una cuadrícula con cuatro puntos en cada campo visual. Este estudio permitió conocer que la percepción espacial se lleva a cabo con la integración de la información que aportan los dos hemisferios.

usar cualquiera de los dos hemisferios para dirigir la atención a posiciones tanto en el campo visual derecho como en el izquierdo. Esta conclusión está basada en estudios que usaron una versión modificada de la tarea con señal de aviso espacial (*spatial cuing task*). En esta tarea, los individuos responden lo más rápidamente posible al detectar un estímulo visual que aparece en una de las diversas localizaciones posibles. Antes de aparecer el estímulo visual aparece una señal, bien en el mismo lugar en el que aparecerá el estímulo (señal válida), bien en otra localización (señal inválida). Las respuestas son más rápidas cuando se muestra una señal válida, lo que indica la orientación espacial hacia la localización de la señal. En los pacientes con el síndrome del cerebro dividido, al igual que personas sanas, no importaba si la señal que dirigía la atención a un determinado punto era presentada en el campo visual derecho o en el izquierdo. Estos resultados muestran que estos pacientes pueden usar uno u otro hemisferio para dirigir su atención a posiciones que están tanto en su campo visual como en el contrario.

El descubrimiento de que la atención espacial puede ser dirigida con facilidad a cualquier campo visual plantea la cuestión de si cada hemisferio puede independientemente dirigir la atención a una parte de su propio campo visual, es decir, si se puede disociar la atención de cada hemisferio de modo que el hemisferio derecho dirija su atención a un punto del campo visual izquierdo al mismo tiempo que el hemisferio izquierdo la dirige a un punto del campo visual derecho. Los individuos sanos son incapaces de poder dividir la atención, pero quizás los pacientes con el cerebro dividido sí que puedan. Los múltiples estudios llevados a cabo con respecto a esta cuestión han mostrado que los pacientes con el cerebro dividido tampoco pueden dividir la atención en dos mitades. Según muestran los estudios, sólo se mantiene intacto un sistema integrado de atención tras la desconexión cortical. De esta forma, como los individuos sanos, el sistema de atención de los pacientes con el cerebro dividido es unifocal y, en consecuencia, no pueden atender a dos estímulos en dos localizaciones espaciales separadas.

> Los dos hemisferios se basan en un sistema común de orientación que mantiene un único foco de atención.

Finalmente, se analizará la distribución de los recursos atencionales en pacientes con el cerebro dividido. Tal como se ha visto en el capítulo 15, la capacidad atencional tiene recursos limitados. Aunque se puede atender a dos estímulos al mismo tiempo, el grado de atención disminuye al repartir los recursos en dos focos de atención diferentes. Es posible plantearse cómo se distribuyen estos recursos en pacientes con el cuerpo calloso comisurado. Muchos estudios se han centrado en este aspecto y todos han mostrado que los recursos centrales son limitados. Ello quiere decir que, aunque los dos hemisferios estén desconectados, existe una capacidad atencional general que se distribuye si tiene una demanda de cada hemisferio. En un destacado estudio con pacientes con el síndrome del cerebro dividido se plantearon dos condiciones, una fácil y otra difícil. En el experimento se mostraban a los participantes tres series de dos figuras geométricas, una en cada hemisferio (Fig. 15-10). Después se mostraba sólo una figura en uno u otro hemisferio y los individuos debían indicar si la figura presentada se les había mostrado previamente en el mismo hemisferio que ahora era mostrado. En la condición fácil (ilustrada en la imagen), las tres figuras mostradas en un hemisferio eran idénticas a las mostradas en el otro. En cambio, en la condición difícil, las figuras variaban de un hemisferio al otro. Los resultados mostraron que los participantes acertaban más en la condición fácil que en la difícil.

> La capacidad de atención, aunque el individuo pueda disociar la información visual presentada a cada hemisferio, actúa como un sistema central de capacidad limitada que distribuye sus recursos según la demanda de la tarea.

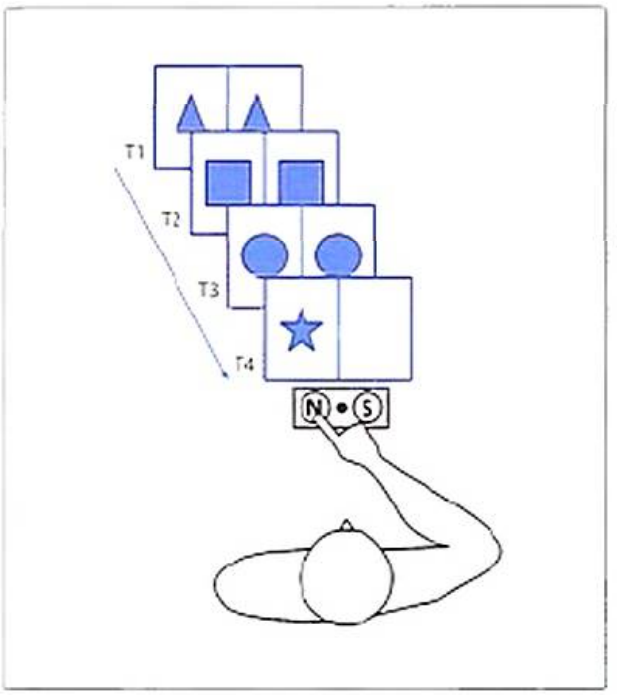


Figura 18-10. Experimento diseñado para analizar la distribución de los recursos atencionales en pacientes con el cerebro dividido. Se mostraban a los participantes tres series de dos figuras geométricas (T1, T2, T3), una en cada hemisferio, y los participantes debían indicar si la figura presentada posteriormente (T4) se les había mostrado previamente en el mismo hemisferio.

Procesamiento visuoespacial

El procesamiento visuoespacial representa el grupo de funciones cognitivas utilizadas para analizar y comprender el espacio en dos dimensiones y en tres dimensiones. Estos procesos incluyen las imágenes del entorno y su representación espacial, la percepción de la distancia y de la profundidad. El hemisferio derecho es, frecuentemente, superior al derecho en el procesamiento visuoespacial. Diferentes tests neuropsicológicos, como la prueba de *Cubos* de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS), muestran la superioridad del hemisferio derecho para realizar este tipo de tareas. En esta prueba se requiere al participante que reproduzca con pequeños cubos rojos y blancos unas figuras establecidas (v. [illegible]).

> En general, los resultados muestran una mayor habilidad del hemisferio derecho en el procesamiento visuoespacial. No obstante, no son del todo concluyentes pues hay pacientes que muestran poca habilidad tanto en una mano como en la otra y pacientes que presentan también buenas habilidades en el hemisferio izquierdo.

Memoria

Tal y como se ha visto en los capítulos 16 y 17, la memoria es una de las capacidades fundamentales para los seres humanos, pues les permite acumular información. Esta capacidad, que posibilita recoger información tan variada como recuerdos, vivencias, destrezas motoras o información enciclopédica, desempeña un papel crucial en la adaptación a un medio fundamentalmente cambiante. La memoria permite conocer mejor el entorno y, por ello, poder anticipar eventos, prepararse para sus efectos, etc. Diferentes estudios han demostrado el papel fundamental del lóbulo temporal medial y del hipocampo en la adquisición y consolidación de las memorias (v. caps. 16 y 17). Además, respecto a la lateralización de la memoria, se ha asociado la memoria visuoespacial con el hemisferio derecho y la memoria verbal, con el izquierdo. Dado que la memoria verbal está íntimamente relacionada con el lenguaje, se analizará al abordar el lenguaje y el habla. Con respecto a la memoria visuoespacial, destacan los hallazgos de Maguire et al., que en el año 2000 mostraron que taxistas londinenses con diversos años de experiencia en la conducción del taxi por las calles de la ciudad presentaban un mayor volumen de la región posterior del hipocampo derecho, en comparación con individuos control. Además encontraron que el volumen del hipocampo correlacionaba con la cantidad de tiempo que los taxistas llevaban ejerciendo (de manera positiva en la parte posterior y negativamente en el hipocampo anterior). Este estudio mostró que el hipocampo posterior almacena una representación espacial del entorno y puede expandirse regionalmente para dar cabida a la elaboración de dicha representación en personas con una alta dependencia de las habilidades de navegación. Posteriormente, Spiers, Maguire y otros autores realizaron un estudio para analizar la memoria episódica topográfica en pacientes con daño en el lóbulo temporal unilateral. En este estudio participaron un grupo de pacientes con una lobectomía temporal izquierda, otro grupo con una lobectomía temporal derecha y un grupo de controles sanos. El estudio consistía en mostrar una ciudad realizada con realidad virtual. Después de haber explorado la ciudad, la memoria topográfica de los sujetos se puso a prueba al obligarles a desplazarse a lugares específicos de la ciudad. También se evaluó la capacidad de reconocer y dibujar escenas de mapas de la ciudad virtual. Los resultados mostraron una interacción entre la lateralidad y el tipo de pruebas de forma que los pacientes con lobectomía temporal derecha fueron peores en las pruebas de memoria topográfica y los pacientes con lobectomía temporal izquierda en las pruebas que dependían del contexto de la memoria episódica. En concreto, el grupo de pacientes con lobectomía temporal derecha se veía afectado en la navegación, reconocimiento de escena y el mapa de dibujo en comparación con los sujetos control. También mostraron una peor ejecución en el reconocimiento de objetos en una tarea de memoria episódica.

> En definitiva, estos trabajos han mostrado que la región posterior del hipocampo incrementa su volumen en relación a la actividad espacial. Dicho incremento no predispone a una actividad o profesión ligada a una demanda espacial y se va acrecentando a medida que se lleva más tiempo ejerciendo dicha profesión. Asimismo, se da una lateralidad en tanto que las diferencias son más marcadas en el hipocampo del hemisferio derecho. Los trabajos de neuroimagen

(Continúa en la página siguiente)

funcional con tareas navegación espacial en entornos de realidad virtual, han mostrado que una correcta ejecución en este tipo de tareas se asocia con la activación del hipocampo posterior derecho, indicando una importante lateralización de la habilidad de orientación espacial. Todo ello sugiere que la memoria topográfica se sitúa predominantemente en estructuras del lóbulo temporal medial derecho.

Emoción

Una de los procesos psicológicos más analizados es la interpretación y la producción de expresiones faciales (v. cap. 24). El estudio de los mecanismos corticales relacionados con la lateralización de la emoción ha planteado dos hipótesis acerca de la diferente participación de ambos hemisferios cerebrales. La primera de las hipótesis considera que el hemisferio derecho presenta una superioridad para el reconocimiento de la información emocional así como para la regulación del estado de ánimo y del afecto. En la percepción de caras, el hemisferio derecho muestra diferentes procesos que le confieren una mayor eficacia en la detección de caras. Esta capacidad no es exclusiva de dicho hemisferio, pues el izquierdo puede también percibir y reconocer caras que no son familiares, aunque no con el grado de precisión con el que lo hace el derecho. Este patrón de asimetría ha sido encontrado también en otros primates como los macacos *Rhesus* (fig. 18-11). En pacientes con el síndrome del cerebro dividido se han llevado a cabo múltiples estudios que analizaban la capacidad de reconocimiento de caras. Los resultados han mostrado que, aunque para reconocer caras familiares es más preciso el hemisferio derecho, no se observan diferencias en el reconocimiento del propio rostro entre los dos hemisferios.

Figura 18-11. Macaco *Rhesus*.

La segunda hipótesis sobre la especialización hemisférica de la emoción plantea que tanto el reconocimiento como la regulación emocional son bilaterales, pero que el hemisferio derecho se encuentra especializado para el procesamiento de las emociones de carácter negativo, mientras que el izquierdo lo está para el procesamiento de las emociones positivas. Sin embargo, dado que las investigaciones realizadas no son del todo concluyentes, con datos tanto a favor como en contra de esta hipótesis, algunos autores han cuestionado la dicotomía entre emoción positiva y negativa como base de la asimetría hemisférica. En su lugar proponen las dimensiones de aproximación y retirada/evitación. La aproximación conductual (emociones de felicidad o ira) estaría relacionada con la actividad de las regiones cerebrales anteriores del hemisferio izquierdo, mientras que la retirada (emociones de miedo o asco) se encontraría asociada con las regiones anteriores del hemisferio derecho. Al respecto, se han llevado a cabo diferentes estudios que han empleado técnicas de registro de la actividad electroencefalográfica a través del electroencefalograma (EEG). Los resultados muestran que durante la visión de imágenes de caras que mostraban emociones, las emociones negativas se relacionan con una mayor activación de las regiones anteriores del hemisferio derecho, mientras que las emociones positivas producen una mayor activación de las regiones anteriores del hemisferio izquierdo. Resultados similares se han encontrado empleando técnicas de neuroimagen funcional, pues las imágenes agradables provocaban una mayor activación de las regiones frontal y temporal izquierdas, mientras que las imágenes desagradables provocaban una mayor activación de la circunvolución frontal inferior y de la circunvolución recta del hemisferio derecho.

En el capítulo 24 se profundizará en la lateralización de las emociones.

Lenguaje y habla

El lenguaje es una capacidad propia de los seres humanos. Esto no excluye que otras especies también tengan diferentes sistemas de comunicación, pero ninguno es tan evolucionado y complejo como el humano. Como se analizará en el capítulo 19, el lenguaje es una herramienta que permite al hombre representar y expresar significados, estados de ánimo o intenciones, desde las más sencillas hasta las más complejas y abstractas. De hecho, el lenguaje ha permitido a los seres humanos acumular y trasmitir el conocimiento de una generación a otra. Esta capacidad, como se ha mencionado anteriormente, se circunscribe en la mayoría de las personas fundamentalmente al hemisferio izquierdo. Ahora bien, aunque el lenguaje es una de las funciones más lateralizadas, el hemisferio derecho también presenta capacidades lingüísticas, y no todas las personas tienen el lenguaje lateralizado por igual. Estudios como los de Paul Broca y Karl Wernicke ya mostraron que el hemisferio izquierdo desempeña un papel crucial en los pro-

cesos de comprensión y producción del lenguaje. Concretamente, los estudios de estos autores permitieron identificar una región anterior, la corteza prefrontal inferior, como el área especializada en la producción del lenguaje, y una región posterior, el lóbulo temporal, especializado en la comprensión. Sin embargo, aunque los hallazgos de Broca y Wernicke tuvieron gran importancia, paulatinamente, y gracias a la aplicación de nuevas técnicas, sus resultados han podido ser matizados y concretados. A mediados del siglo XX, Norman Geschwind, neurólogo de la Universidad de Harvard, planteó que, además de las regiones clásicas de Broca y Wernicke, también estaban implicadas en el procesamiento del lenguaje otras áreas como los lóbulos parietal, temporal y frontal. Todo esto lo recogió en el modelo Wernicke-Geschwind, puesto que sumó sus aportaciones a las inicialmente efectuadas por Wernicke. Según este modelo, el lenguaje resulta de la interacción de siete estructuras del hemisferio izquierdo: la corteza visual primaria, la circunvolución angular, la corteza auditiva primaria, el área de Wernicke, la corteza motora primaria, el área de Broca y el fascículo arqueado.

Sin embargo, diferentes estudios posteriores han demostrado que el procesamiento del lenguaje es mucho más complejo que el sistema planteado por Geschwind. Estudios con pacientes con el cerebro dividido han mostrado que el hemisferio izquierdo es el agente principal en el procesamiento de los aspectos léxicos y semánticos del lenguaje en la mayoría de las personas. Por otro lado, el hemisferio derecho desempeña un papel fundamental en el análisis y la producción de los aspectos emocionales y prosódicos del lenguaje. Además, recientemente la incorporación de diferentes técnicas de estimulación y de neuroimagen ha permitido conocer con mucho detalle las áreas y circuitos implicados en el las diferentes tareas lingüísticas. El Dr. Wilder Penfield, del Instituto Neurológico de Montreal, utilizó la estimulación eléctrica de diferentes regiones de la corteza. Su objetivo era evaluar las regiones implicadas en el lenguaje antes de realizar intervenciones quirúrgicas para tratar epilepsias graves. De esta manera, iba estimulando diferentes áreas al mismo tiempo que se pedía a los participantes que denominaran diferentes objetos. De este modo, Penfield anotaba aquellas áreas en las que la estimulación eléctrica alteraba el habla y aquellas que provocaban un mutismo total. En la figura 18-12 se puede ver un mapa cartográfico del cerebro con los principales resultados de los estudios de Penfield. Más recientemente Ojemann, en la Universidad de Washington, estudió la capacidad de reconocimiento de fonemas durante la estimulación cortical y trató de discernir los efectos de la estimulación sobre la memoria verbal, la lectura y la denominación de objetos. En sus estudios demostró que el modelo de Wernicke-Geschwind era excesivamente sencillo. Aunque encontró que la mayoría de las áreas de la corteza implicadas en el procesamiento del lenguaje se localizan alrededor de la cisura de Silvio del hemisferio izquierdo, también encontró que participaban otras regiones situadas en áreas frontales y temporoparietales. Posteriormente Mateer et al. concretaron tres sistemas neurales claramente diferenciados en la cartografía cortical: el sistema semántico (implicado en el significado de las palabras), el sistema gramatical (implicado en el procesamiento de la estructura del lenguaje) y el sistema fonológico (implicado en el procesamiento del sonido de las palabras). Los dos primeros se localizan fuera de las de las regiones perisilvianas, mientras que el fonológico se sitúa en las regiones perisilvianas. Además, los tres sistemas se integrarían en la circunvolución temporal superior, sobre todo en el área de Wernicke (fig. 18-13).

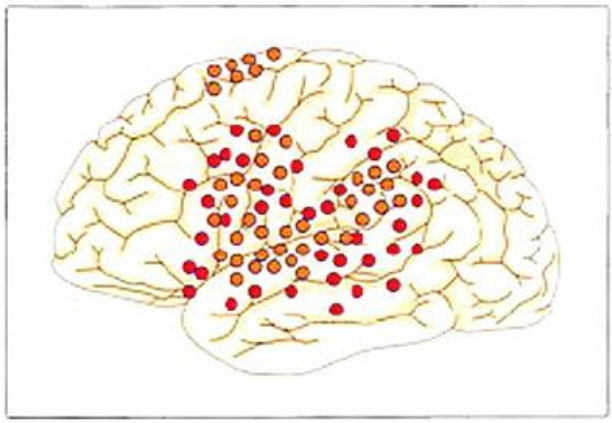


Figura 18-12. Mapa cartográfico del cerebro con los principales resultados de los estudios de Penfield. Los puntos rojos indican la localización en la que la estimulación eléctrica alteró el habla pero no produjo mutismo total. Los puntos naranja corresponden a aquellos en los que la estimulación produjo un mutismo total.

El uso de otras técnicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET), ha permitido encontrar altos niveles de actividad en amplias regiones de los dos hemisferios cuando las personas realizan tareas que implican lenguaje. Marc Raichle y Steve Petersen, de la Universidad de Washington, propusieron un modelo que parte del procesamiento sensorial de un estímulo en la corteza sensorial. Si la presentación del estímulo es visual (lectura), el reconocimiento de la palabra se localiza en la corteza visual extraestriada, mientras que cuando la presentación es auditiva, se codifica fonológicamente en la región temporoparietal. A partir de aquí, si la tarea es sencilla, como repetir o leer una palabra, la información pasaría de la corteza sensorial y temporoparietal directamente a las áreas motoras. En cambio, cuando se trata de una tarea compleja, como la asociación semántica sustantivo-verbo, esta información pasaría antes por la corteza prefrontal, donde se produciría esta asociación. El grupo de Hanna Damasio utilizó la misma técnica para describir la actividad del lóbulo temporal de individuos sanos mientras denominaban imágenes de personas, animales y herramientas. Sorprendentemente, encontraron que cada tipo de palabras se localizaba en una zona del lóbulo temporal en función del tipo de entidad que representaba (persona, animal o herramienta). El grupo de Daphne Bavelier, de la Universidad de Rochester, utilizó la técnica de la RMf para describir la actividad cerebral de diferentes individuos mientras hacían una tarea de lectura en silencio. Sus resultados mostraron muchas diferencias individuales en la activación de diferentes regiones. Finalmente, el grupo de Pascual-Leone, de la Universidad de Harvard, ha aplicado la técnica de la estimulación magnética transcraneal (EMT) al estudio del lenguaje. Entre los resultados más importantes destaca el hecho que la interrupción de la región caudal del área de Broca inhibe el procesamiento fonológico, y la inte-

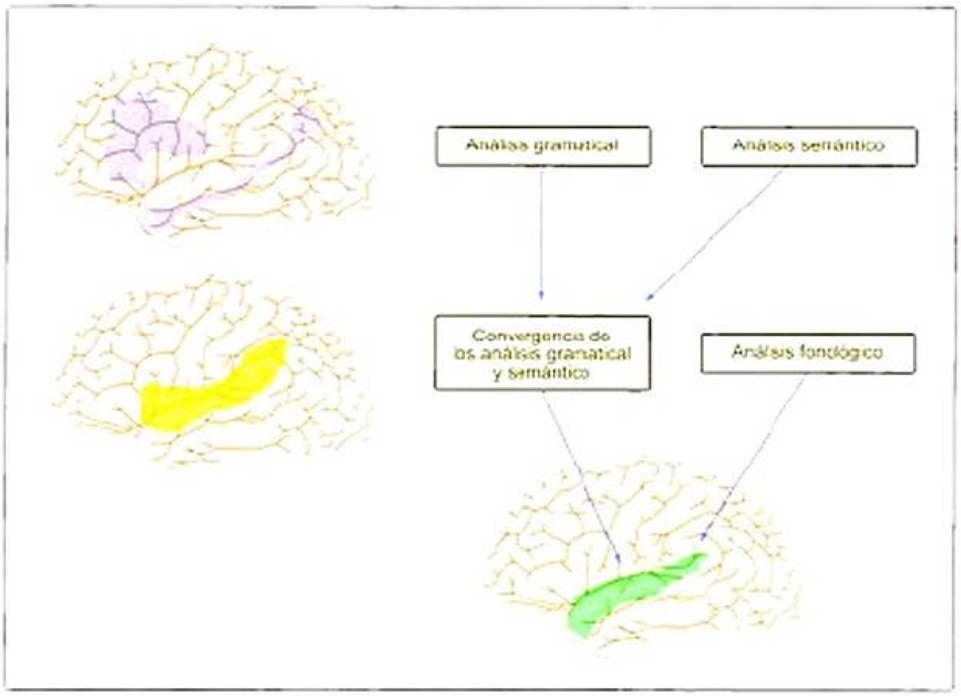


Figura 18-13. Cartografía funcional de los tres sistemas neurales obtenidos por Mateer: sistema semántico, sistema gramatical y sistema fonológico.

rupción de la región más rostral inhibe el procesamiento semántico.

En definitiva, teniendo en cuenta los diferentes hallazgos sobre localización cerebral del lenguaje, puede resumirse su distribución anatómica en diversos sistemas:

- Sistema perisilviano posterior: este sistema, formado por el área de Wernicke y regiones adyacentes del hemisferio izquierdo, se encuentra implicado en la conversión de las secuencias auditivas y visuales en representaciones neurales de las palabras. Además, este sistema está implicado en la transformación de conceptos en palabras, en la producción del habla.
- Sistema perisilviano anterior: este sistema está formado por el área de Broca y zonas adyacentes del hemisferio izquierdo. Está implicado en la secuenciación de fonemas para formar palabras y en la secuenciación de palabras para formar frases (sintaxis). Por ello, desempeña un papel fundamental tanto en la correcta estructuración del lenguaje como en la decodificación de las diferentes estructuras de la frase.
- Sistema del fascículo arqueado: este conjunto de fibras conecta bidireccionalmente los lóbulos frontal, temporal y parietal. Al parecer, desempeña un papel fundamental en la unión entre los fonemas.
- Sistema prefrontal medial: está formado por el área motora suplementaria y la circunvolución cingulada anterior. Según parece, tiene un papel crítico en el inicio y el mantenimiento del habla.

Recientemente Hickok y Poeppel (2004) han propuesto un nuevo modelo neuroanatómico funcional del lenguaje, intentando unificar los datos provenientes de los estudios de neuroimagen, de procesamiento del lenguaje y de neuropsicología. Según este modelo, existen dos circuitos interrelacionados que, a diferencia de los anteriores, distingue entre un sistema dorsal y otro ventral.

- El sistema ventral se encarga principalmente de traducir el contenido fonológico en contenido semántico. Este sistema se proyecta ventrolateralmente hacia el surco temporal superior y hacia porciones del lóbulo temporal inferior posterior, las del giro temporal medio y giro temporal inferior izquierdo.
- El sistema dorsal se encarga de traducir el contenido fonológico a representaciones articulatorias. Este sistema se proyecta dorsoposteriormente, hacia el lóbulo parietal y finalmente a regiones frontales. Incluye la región posterior a la cisura de Silvio en la frontera entre el córtex parietal y temporal, y posteriormente se proyecta en las regiones frontales.

Este modelo se analizará con más detalle en el capítulo 19 en el que se describen con detalle las estructuras y fibras cerebrales implicadas en el procesamiento del lenguaje.

Pensamiento y razonamiento

Si hasta ahora se ha analizado la especialización cerebral de diferentes procesos cognitivos básicos como la atención o la percepción y otros más evolucionados como el lenguaje, se abordarán otros procesos, como el pensamiento y el razonamiento. A lo largo de sus experiencias vitales, de su experiencia observando e interactuando con el medio, el individuo realiza inferencias en función de la regularidad de la presentación de un fenómeno en el medio; así, establece relaciones causales entre dos fenómenos que concurren juntos temporalmente y esto le permite anticipar que el segundo va a ocurrir cuando aparece el primer fenómeno de nuevo. A continuación se analizará si estos procesos, de gran complejidad

cognitiva se realizan de manera predominante en uno u otro hemisferio, y su grado de integración.

Los estudios con pacientes con el cerebro dividido sugieren que el razonamiento causal, aquel que permite establecer la relación entre dos fenómenos, está lateralizado en diferentes aspectos. Los juicios sobre percepción causal son mejores cuando la información es presentada en el campo visual izquierdo. En cambio, los juicios de inferencia causal son mejores cuando la información es presentada el campo visual derecho. Estos resultados sugieren que el hemisferio derecho está más especializado en detectar que un objeto está influyendo sobre otro objeto que se presenta en el mismo espacio y en el mismo tiempo; estos son aspectos cruciales en la computación de la percepción causal. Por otro lado, la capacidad del hemisferio izquierdo se concentra en la extracción de reglas lógicas sobre el conocimiento conceptual, para poder interpretar correctamente los estímulos complejos y poder unirlos y formar un todo coherente. Esta capacidad es crucial para inferir las relaciones entre acciones que no se pueden relacionar con la percepción.

Otros estudios se han centrado en analizar la resolución de problemas. En un interesante estudio se plantearon analizar si existen asimetrías cerebrales respecto a la resolución de problemas. Para ello, presentaban estímulos rojos y verdes sucesivamente, y los participantes debían adivinar qué tipo de estímulo iba a suceder después. Se informaba a los individuos que cada tipo de estímulo tenía una probabilidad de aparición diferente –los estímulos rojos aparecían el 75 % del tiempo, mientras los verdes solo el 25 %– pero también que el orden de presentación era totalmente aleatorio (figura 18-14). Los participantes podían utilizar dos posibles estrategias para responder a la tarea: *relacionando* o *maximizando*. La estrategia de relacionar comprende el hecho de establecer que después de un punto verde hay una gran probabilidad que la siguiente sea roja. Ahora bien, como el orden de presentación era totalmente aleatorio, esta opción podía provocar ciertos errores. La estrategia de maximizar consistía en decir rojo siempre, con lo que los individuos se aseguraban el 75 % de los aciertos. Aunque pueda parecer más acertada esta segunda estrategia, los seres humanos relacionan, mientras que otros seres vivos, como los ratones o los peces, maximizan. Es decir, son mejores en esta tarea que los seres humanos. La explicación es que los seres humanos tienen la tendencia a buscar patrones en secuencias de eventos incluso cuando se les ha dicho que su presentación es totalmente aleatoria.

En este estudio se analizó si existen diferencias en las estrategias usadas por uno u otro hemisferio en la resolución de este tipo de tareas. Para ello se aplicó esta tarea a pacientes con el síndrome del cerebro dividido, a los que solo se les presentaba la información visual en uno u otro campo visual. Los resultados mostraron que el hemisferio izquierdo usa la estrategia de relacionar, mientras que el derecho utiliza la de maximizar. De la misma manera, cuando se aplicaba el experimento a pacientes con daño cerebral unilateral en el hemisferio derecho o izquierdo, los resultados mostraban que el daño en el hemisferio izquierdo provocaba el uso de la estrategia de maximizar mientras que el daño en el derecho provocaba la estrategia de relacionar. Estos hallazgos sugieren que el hemisferio derecho supera al izquierdo, porque plantea la resolución de la tarea de una forma más sencilla, mientras que el hemisferio izquierdo se empeña en encontrar una complicada hipótesis explicativa para resolver la tarea. Sin embargo, es el izquierdo el que acaba imponiendo su criterio y hace que los seres humanos cometan más errores que animales con una menor complejidad cerebral.

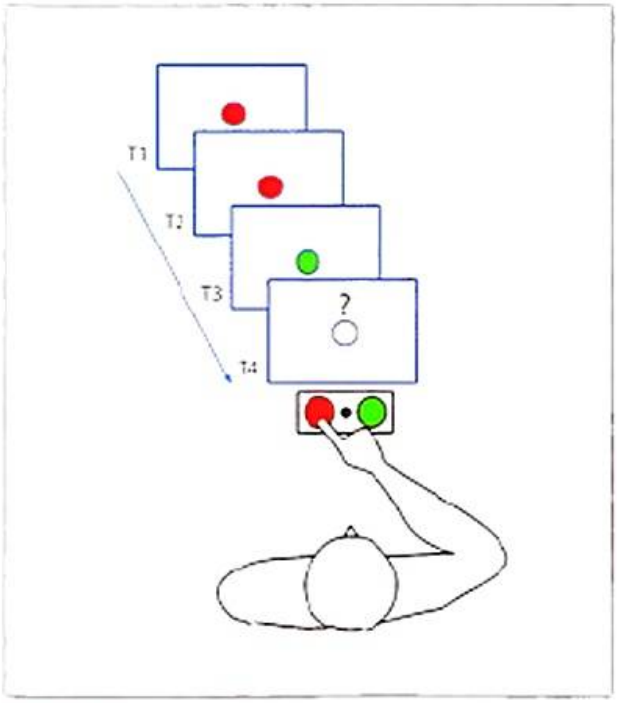


Figura 18-14. Ilustración del estudio que analizó la existencia de asimetrías cerebrales con respecto a la resolución de problemas. T1, T2, T3 y T4: sucesivas presentaciones.

¡ Diversas investigaciones muestran diferencias en el procesamiento de diferentes procesos cognitivos entre los dos hemisferios. Por ejemplo, el procesamiento visuoespacial es superior en el hemisferio derecho. Respecto a la memoria, se ha asociado a la memoria visuoespacial con el hemisferio derecho y a la memoria verbal, con el izquierdo. El lenguaje se circunscribe fundamentalmente al hemisferio izquierdo. Por último, respecto a la resolución de problemas, el hemisferio izquierdo se concentra en la extracción de reglas lógicas para poder interpretar estímulos complejos.

INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN INTERHEMISFÉRICA

Como se ha visto, los hemisferios están especializados para procesar diferente información y ejecutar diferentes procesos. Sin embargo, las acciones y experiencias diarias de la persona reflejan el procesamiento unificado de un único cerebro, no de dos mentes distintas. Esto es así porque los dos hemisferios cerebrales comparten diferentes canales de comunicación con los que coordinan su acción. A continuación se analizará el cuerpo calloso, que es la vía principal de comunicación entre los dos hemisferios, y se examinarán las funciones que cumple en la interacción de la información entre los dos hemisferios.

El cuerpo calloso

Tal como se ha visto en el capítulo 3, el cuerpo calloso es un haz de unos 250 millones de fibras nerviosas que constituye la principal vía de transmisión de información entre los dos hemisferios cerebrales (Fig. 18-15). Sin embargo, esta tarea no es exclusiva de esta comisura, pues existen otras subcorticales que pueden transferir información rudimentaria. Estructuralmente, las secciones anteriores del cuerpo calloso conectan las secciones anteriores del cerebro y las posteriores hacen lo propio entre las secciones posteriores de los dos hemisferios. Fruto de esta organización, la transferencia de diferentes tipos de información se realiza por diferentes partes del cuerpo calloso, en función de las regiones cerebrales conectadas con este. Por ejemplo, la información motora se transfiere aproximadamente en la mitad del cuerpo calloso, mientras que la información visual circula por su parte posterior, llamada esplenio.

Los investigadores han podido determinar la naturaleza de la información transferida por el cuerpo calloso gracias a los estudios con pacientes con el síndrome del cerebro dividido. En diferentes tareas, se les pide que comparen ítems dirigidos a uno y otro hemisferio de manera separada. Si los pacientes son incapaces de comparar el ítem mostrado a cada hemisferio, dado que su cuerpo calloso ha sido cortado, puede concluirse que este desempeña un papel fundamental en la integración interhemisférica. Por el contario, si los pacientes pueden hacer esta comparación, se deberá pensar que la comunicación no se realiza mediante el cuerpo calloso.

> Los pacientes con el cerebro dividido no pueden determinar si dos caras, cada una mostrada en un hemisferio, corresponden o no a la misma persona. En cambio, las comisuras subcorticales permiten transferir información dicotómica, por ejemplo, si la cara es de un joven o un adulto, si es hombre o mujer, o si es una imagen emocionalmente positiva o negativa.

> Diferentes estudios han reflejado que la información detallada que se requiere para identificar un ítem concreto puede ser transferida entre los dos hemisferios sólo con el cuerpo calloso. Sin embargo, información más general puede ser transferida a través de las comisuras subcorticales.

Funciones de la interacción entre hemisferios

Tal como acabamos de comentar, el cuerpo calloso cuenta como principal función la interacción entre los dos hemisferios cerebrales. Esta función puede asimilarse a la de un servicio de mensajería, puesto que proporciona fotocopias de la experiencia de cada hemisferio al otro y envía a los hemisferios información que les permite actuar de manera coordinada. Se analizarán con mayor detalle esta función principal y otras funciones del cuerpo calloso.

El cuerpo calloso mantiene informado a cada hemisferio sobre qué está haciendo el otro, de manera que permite que la información recibida por un hemisferio sea inmediatamente transferida al otro. Gracias a los estudios con potenciales evocados sobre los estímulos sensoriales, se ha observado esta intercomunicación. Una respuesta registrada por un estímulo situado en la parte contralateral de un hemisferio genera, en pocos milisegundos, una respuesta en el otro hemisferio. La diferencia de tiempo entre el pico de activación en el hemisferio que recibe la información y el hemisferio opuesto es el tiempo que se estima para realizar esa transferencia, el cual varía de 5 a 20 ms en personas adultas.

No obstante, la interacción entre los dos hemisferios no se limita únicamente a transferir información. La interacción interhemisférica mejora la capacidad de procesamiento del cerebro en condiciones de alta demanda.

> Por condiciones de alta demanda se entiende aquellas en las cuales el procesamiento es relativa-

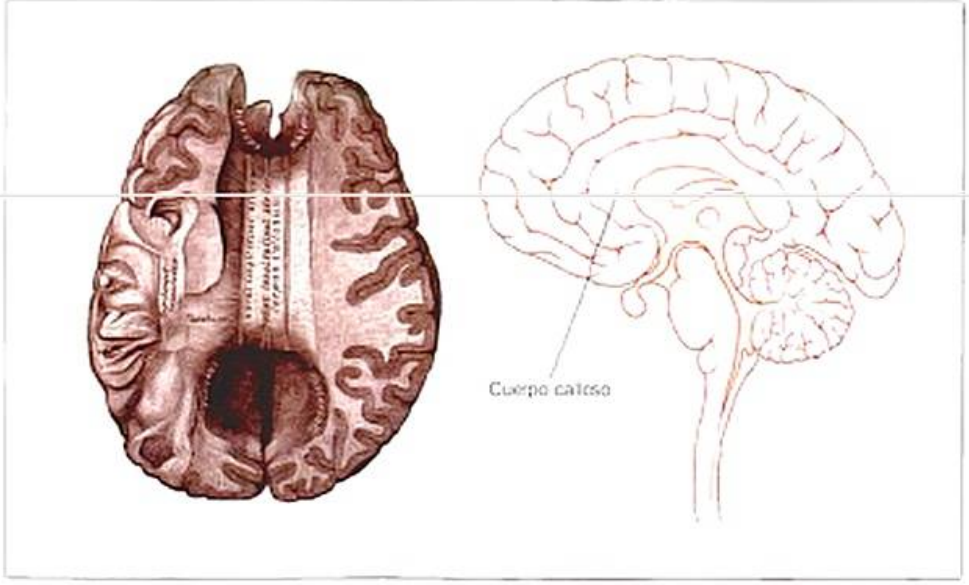


Figura 18-15. El cuerpo calloso o comisura central es un haz de fibras nerviosas que se encuentra en la zona profunda del cerebro y que conecta los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, coordinando las funciones de ambos.

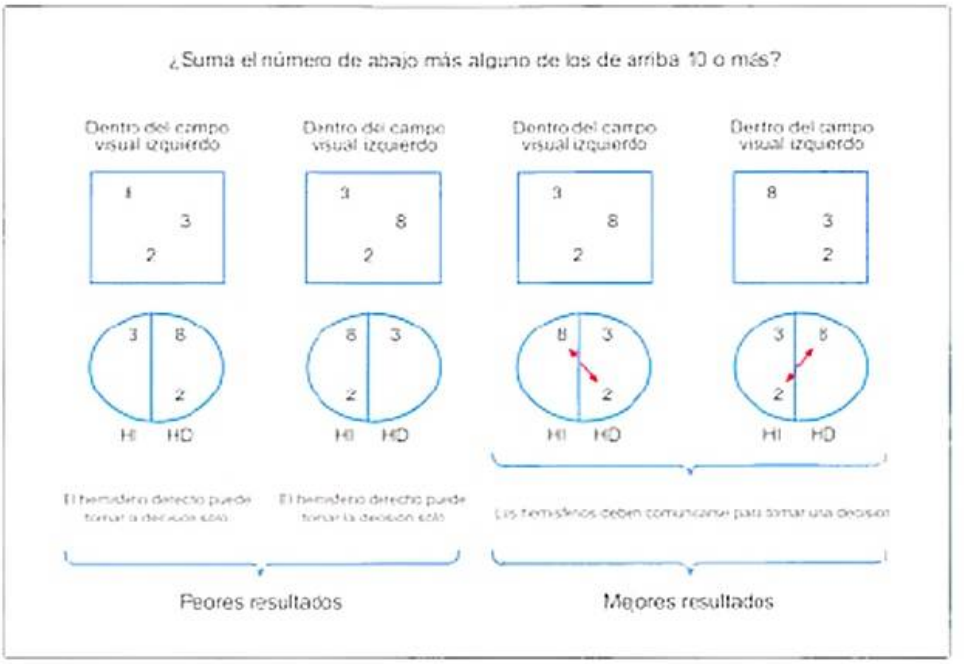


Figura 18-16. En la tarea de interacción interhemisférica se comparan dos tipos de ensayos. En los ensayos dentro del hemisferio, las piezas críticas de información se dirigen inicialmente a un solo hemisferio y la decisión correcta se puede resolver sin la interacción interhemisférica. En cambio, en los ensayos a través del hemisferio, cada hemisferio recibe sólo una de las piezas fundamentales de información, de modo que los dos hemisferios deben comunicarse para realizar correctamente la tarea. El rendimiento es mejor en los ensayos dentro del hemisferio, en comparación con los ensayos a través del hemisferio, cuando la tarea es fácil (p. ej., decidir si dos dígitos son idénticos). Sin embargo, el rendimiento es mejor en los ensayos a través del hemisferio cuando la tarea es más difícil (p. ej., tomar una decisión acerca de si la suma de la parte inferior y uno de los dos números de arriba es mayor de 10). Estos resultados indican que la interacción interhemisférica ayuda en el desempeño de las tareas más exigentes. HD: hemisferio derecho. HI: hemisferio izquierdo.

> mente complejo, cuando la información ha de ser procesada simultáneamente en un periodo corto de tiempo o cuando una tarea es difícil porque necesita ignorar otra información distractora o irrelevante.

Diferentes estudios han examinado cómo la interacción entre los dos hemisferios mejora la capacidad cerebral de procesar información. Para hacerlo, se proponen tareas en las cuales se muestran dos tipos de ensayos [illegible]. En unos, llamados ensayos interhemisféricos, los ítems críticos se muestran en el hemisferio contrario y se han de comparar. En los otros ensayos, denominados intrahemisféricos, los ítems críticos se muestran inicialmente en sólo un hemisferio. Mientras que los ensayos interhemisféricos requieren comunicación entre los dos hemisferios, los intrahemisféricos no la requieren. Los resultados muestran que cuando una tarea es sencilla, como decidir si dos ítems son idénticos, se lleva a cabo más rápidamente en ensayos intrahemisféricos. Ahora bien, cuando la tarea es más complicada, como determinar si la suma de dos números es 10 (p. ej., 7 y 3), los ensayos que requieren de una comunicación entre los dos hemisferios son ejecutados más rápidamente.

> El cuerpo calloso es la vía principal de comunicación entre los dos hemisferios, en tanto que permite que la información recibida por un hemisferio sea inmediatamente transferida al otro. Esta interacción interhemisférica mejora la capacidad de procesamiento de la información en condiciones de alta demanda cognitiva.

DIFERENCIAS EN ESPECIALIZACIÓN HEMISFÉRICA

Desarrollo de la especialización hemisférica

En los apartados previos del capítulo se han ido analizando las diferencias y similitudes anatómicas y funcionales entre los dos hemisferios que componen el cerebro. Ahora se analizará si las asimetrías que se han ido señalando entre los dos hemisferios están presentes desde el nacimiento o si –por el contrario– son fruto de un proceso de especialización paulatino.

En un libro muy influyente de Eric Lenneberg publicado el 1967 con el título *Fundamentos biológicos del lenguaje*, este autor planteaba que los dos hemisferios cerebrales tenían las mismas potencialidades en el momento de nacer. Según este punto de vista, cada hemisferio tendría la capacidad de llevar a cabo las mismas funciones que el otro. Lenneberg planteaba que la lateralización se incrementaría hasta la pubertad, tras la cual se mantendría constante. El autor había llegado a esta conclusión tras observar que niños con daño cerebral en el hemisferio izquierdo presentaban menos déficits que niños más grandes o adultos con lesiones similares. Es por ello que planteó la hipótesis de que la recuperación de los niños jóvenes ocurría porque el hemisferio derecho, que él consideraba que no estaba totalmente especializado, asumía funciones propias del izquierdo, como el lenguaje.

Diversos estudios se han centrado en comprobar o refutar ese incipiente descubrimiento de Lenneberg. Como se ha visto en el capítulo, la asimetría hemisférica se muestra en diferentes niveles. La primera y más evidente asimetría es neuroanatómica. Los dos hemisferios presentan ciertas dife-

rencias en la configuración morfológica de algunas de sus regiones, como en el plano temporal o área de Wernicke. Una primera constatación del desarrollo de la lateralización lleva a indagar si estas asimetrías anatómicas están ya presentes desde el nacimiento o, por el contrario, surgen posteriormente. Diferentes estudios sitúan ya esta asimetría en el plano temporal en niños recién nacidos y otros incluso la encuentran antes del nacimiento. Es decir, que las asimetrías cerebrales en cuanto a la configuración anatómica están presentes desde el principio del desarrollo.

En esta línea se incluyen diferentes estudios en niños con daño unilateral. Estos estudios han mostrado que las pérdidas funcionales después de una lesión pueden ser asumidas por el hemisferio intacto cuando la lesión se produce en una etapa temprana. Sin embargo, esta plasticidad presenta algunos costes. Por ejemplo, aunque el hemisferio derecho puede asumir las funciones del lenguaje si el hemisferio izquierdo está dañado, esta transferencia ocurre a expensas de reducir la capacidad de las funciones del hemisferio derecho. Esta reducción se muestra en una disminución de las habilidades visuales complejas como la organización visual o la percepción de laberintos.

Otros estudios se han centrado en analizar el desarrollo de las asimetrías en la especialización de las funciones cerebrales en niños. Si la asimetría se desarrolla con la edad, la ventaja que el hemisferio izquierdo tiene respecto al derecho en lenguaje o –en sentido inverso– la ventaja del hemisferio derecho para el procesamiento de la información espacial serán menores en niños pequeños que en adultos. No obstante, numerosos estudios con niños han mostrado que las diferencias respecto al tipo de información procesada no se incrementan durante el periodo de desarrollo. Por supuesto que esto no quiere decir que el cerebro infantil no evolucione a medida que el niño se va desarrollando, sino que las asimetrías observadas en los adultos ya están presentes desde el momento de adquisición de una determinada competencia o capacidad. Pero las evidencias no terminan aquí, puesto que existe todo un *corpus* de estudios que se ha focalizado en analizar si existen diferencias funcionales en los cerebros de los niños respecto al cerebro adulto. Los investigadores registran la actividad eléctrica del cerebro mediante diferentes técnicas de neuroimagen en niños mientras son expuestos a materiales auditivos verbales como sílabas o palabras, y observan más actividad en el hemisferio izquierdo que en el derecho ya desde temprana edad. De manera similar, otros estudios que se basan en la premisa de que los niños succionan más rápidamente el chupete cuando les interesa un estímulo, han encontrado que la velocidad de succión se incrementa cuando este tipo estímulos verbales es presentado en el oído derecho, en comparación con el izquierdo. Es por ello que los autores concluyen que el cerebro de los bebés ya está especializado de la manera en que se aprecia posteriormente en adultos.

Finalmente, existen diversos estudios basados en niños que nacieron con hemisferios extremadamente pequeños o con alguna malformación. Puesto que estas malformaciones cursan generalmente con ataques epilépticos, su pronóstico es mejor si se les extirpa el hemisferio afectado, ya en el momento del nacimiento, en un proceso denominado *hemisferectomía* (Fig. 18-17). Es por ello que, si los dos hemisferios

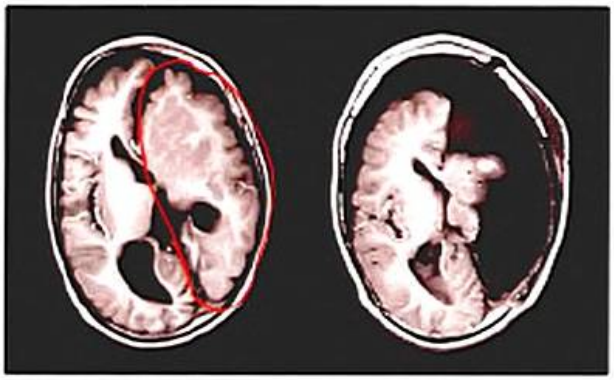


Figura 18-17. Hemisferectomía. Vista de un cerebro antes de practicar la extirpación de un hemisferio (A) y después de realizada ésta (B).

tuvieran las mismas potencialidades al nacer, la capacidad de realizar una tarea sería la misma en niños a los cuales se les hubiera extirpado un hemisferio u otro. Ahora bien, en tareas más especializadas del hemisferio izquierdo, como aquellas que incluyen ciertas competencias verbales de carácter sintáctico, los niños que cuentan sólo con este hemisferio son más competentes que los que sólo cuentan con el derecho. Del mismo modo, los niños sin el hemisferio derecho no adquieren las capacidades espaciales en el mismo grado que lo hacen los niños que sí que lo preservan. Sin embargo, los niños con hemisferectomía adquieren mejor estas competencias que los adultos que sufren un daño en el mismo hemisferio. Esto indica que en el desarrollo temprano el hemisferio opuesto puede asumir (al menos en cierto grado) funciones que normalmente son propias del otro hemisferio. De todos modos, las diferencias en las habilidades cognitivas entre los niños con hemisferectomía en uno u otro hemisferio reflejan que los dos hemisferios no tienen exactamente las mismas potencialidades, dado que están preparados para procesar mejor un tipo de información que otro.

Considerados de manera global, todos estos estudios reflejan que, aunque las constataciones de Lenneberg tuvieron mucha repercusión, los estudios posteriores han mostrado que la especialización de los hemisferios ya está presente en el nacimiento. Además, el grado de especialización no se ve prácticamente modificado con el desarrollo, a no ser que se produzca lesión traumática en el cerebro.

> **¡** Las asimetrías cerebrales están presentes desde el principio del desarrollo.

Diferencias individuales en la organización cerebral

Si el apartado precedente se ha centrado en analizar el desarrollo de la especialización hemisférica y, consecuentemente, se han analizado las diferencias y similitudes entre el cerebro del niño y el adulto, ahora se analizará si existen diferencias individuales, es decir, si existen diferencias en la lateralización cerebral respecto a ciertas características indi-

viduales. En concreto, se analizarán dos factores que muestran diferencias en la organización cerebral: la lateralidad y el género.

Lateralidad

En términos generales, la lateralidad puede definirse como el conjunto de predominancias motoras particulares para el uso de una u otra de las diferentes partes simétricas del cuerpo que integran las mitades derecha e izquierda. La lateralidad es el predominio funcional de un lado del cuerpo humano sobre el otro, determinado por la supremacía que un hemisferio cerebral ejerce sobre el otro. Cuando la preferencia se realiza sobre la parte izquierda, se dice que la persona es zurda, y cuando se realiza sobre la parte derecha, se la denomina diestra. La mayoría de los seres humanos son diestros. La mayoría de personas muestra un predominio del lado derecho. Es decir, que si se ven obligados a elegir prefieren emplear el ojo, o el pie o el oído derecho, puesto que son más competentes con éstos que con los opuestos.

Los científicos han pensado durante bastante tiempo que la organización cerebral de las personas zurdas era distinta de la de los diestros. Históricamente, los zurdos han sido caracterizados de una forma poco halagüeña. No en vano en algunas lenguas utilizan términos con connotaciones negativas: en italiano, por ejemplo, la palabra «izquierda» es *sinistra*, palabra con las mismas connotaciones que tiene en nuestra lengua; en francés es *gauche*, que también refiere a una persona desmañada o torpe. Pero la discriminación de la zurdera no termina aquí, pues hasta no hace muchos años a los niños que escribían con la mano izquierda se les obligaba a escribir con la derecha. Seguramente, el hecho de representar tan sólo alrededor del 10 % de la población ha facilitado este cierto ostracismo al que tradicionalmente se ha relegado a los zurdos.

Sea como fuere, se pretende aquí analizar si los cerebros de las personas que presentan una preferencia por el hemisferio derecho y, en consecuencia, por la parte izquierda del cuerpo muestran alguna diferencia respecto a la especialización hemisférica. Los diferentes estudios parecen indicar que efectivamente es así. Como ya se señaló, las personas diestras tienen el procesamiento verbal casi siempre lateralizado en el hemisferio izquierdo, mientras que el procesamiento visuoespacial lo está en el derecho. Las personas zurdas, en cambio, son mucho más heterogéneas y, mientras algunas muestran una especialización similar a la de los diestros, otras la presentan a la inversa y todavía existen otras que presentan un patrón no asimilable a los anteriores.

> Por ejemplo, la producción del habla está controlada en un 95 % de los diestros por su hemisferio izquierdo y en el 5 %, por el derecho. Entre los zurdos, en el 70 % la producción del habla está controlada por el hemisferio izquierdo; en el 15 %, por el derecho, y en el restante 15 %, por ambos.

En términos generales, podemos decir que en proporción los zurdos están menos lateralizados que los diestros. Esto genera que las consecuencias funcionales de las lesiones cerebrales no suelen ser tan graves en las personas zurdas, especialmente, en aquellos zurdos que tienen diferentes funciones menos lateralizadas. Por ejemplo, después de un daño cerebral en el hemisferio izquierdo, los zurdos presentan menos déficits de lenguaje que los diestros, puesto que la producción del lenguaje puede estar controlada por un hemisferio y la comprensión, por el otro. Sin embargo esta aparente ventaja es engañosa, puesto que la afectación del daño cerebral en el hemisferio izquierdo produce en los zurdos déficits visuoespaciales mayores que en los diestros.

En definitiva, aunque se sabe que el cerebro de los zurdos difiere del de los diestros, las razones de estas diferencias todavía no se conocen a ciencia cierta. Muchos investigadores suponen que hay al menos algún componente genético para la lateralización. No obstante, aunque se han propuesto diferentes modelos genéticos, ninguno ha podido explicar la distribución de diestros y zurdos dada la lateralización de sus padres.

Género

Como se verá en el capítulo 22, uno de los debates más candentes sobre las diferencias individuales en la organización cerebral se ha centrado en analizar las diferencias respecto al género. Durante muchos años los investigadores han debatido sobre si la lateralización está menos pronunciada en mujeres que en hombres. Si esto fuera así, las mujeres serían más similares a los zurdos y los varones a los diestros. En tal dirección, múltiples estudios se han centrado en encontrar diferencias entre el cerebro masculino y el femenino. Aunque algunos investigadores informan un patrón de diferencia congruente con esta hipótesis, otros no encuentran diferencias significativas entre varones y mujeres e incluso hay algunos estudios que encuentran que las mujeres están más lateralizadas.

A pesar de que las diferencias varían entre unos y otros estudios, se recogerán aquellos aspectos más destacados en los que se han encontrado diferencias. Entre los diferentes aspectos estudiados, los más analizados son las habilidades motoras, el análisis espacial, las aptitudes matemáticas, la percepción y las habilidades verbales (e.g., [redacted]). Respecto a las habilidades motoras, las diferencias entre hombres y mujeres son evidentes, con una mejor competencia para los hombres que para las mujeres. Diferentes estudios han mostrado una mejor competencia masculina en actividades de lanzamiento de objetos como pelotas o dardos e interceptando objetos lanzados hacia ellos. Aunque podría pensarse que estas diferencias se deben a la práctica, ya están presentes en niños de 3 años. Además, ese dimorfismo sexual funcional está presente en otros seres vivos como los chimpancés. Otro aspecto en que se han encontrado diferencias es el análisis espacial. Aunque la creencia popular es que los hombres son superiores en estos aspectos, los estudios sólo reflejan cierta ventaja en algunas tareas espaciales. Los hombres son mejores en tareas que requieren rotación mental de los objetos y en tareas de orientación espacial. Las mujeres, en cambio, son mejores en memoria espacial, puesto que son más hábiles para recordar los objetos mostrados o movidos en una imagen. Las habilidades matemáticas constituyen otro de los aspectos que muestra diferencias entre sexos. Aunque no exentos de con-

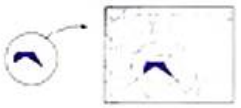
Pruebas que favorecen a las mujeres		Pruebas que favorecen a los hombres	
Cálculo matemático	(14 x 5) – 21 + 34 = ?	Pruebas de razonamiento verbal	Si sólo el 40% de las semillas de aceituna sobreviven, ¿cuántas se deben plantar para obtener 860 olivos?
Recuerdo de una historia, un paragrafo o palabras no relacionadas	Pelota, llave, silla, botella, arbol, periodico, lapiz, etc.	Encontrar formas geométricas en un dibujo complejo	
Recordar objetos desplazados o eliminados		Rotación mental de objetos	
Coordinación y motricidad fina		Precisión en habilidades motoras de lanzamiento	
Relacionar rapidamente items similares en un test de percepción visual		Visualizar dónde se sitúan los agujeros perforados en un papel doblado al desplegarlo	

Figura 18-18. Principales diferencias respecto a diferentes habilidades en función del género.

troversias, diferentes estudios muestran valores superiores de los varones en razonamiento matemático y de las mujeres en pruebas de cálculo. En cuanto a la percepción, es decir, el reconocimiento y la interpretación de la información sensorial, no serían inicialmente esperables grandes diferencias *a priori*. Sin embargo, diferentes estudios muestran que las mujeres son más sensibles a todas las formas de estimulación sensorial, excepto para la visión. Y no es sólo que ellas tengan umbrales más bajos para la detección de estímulos, sino que son más rápidas detectándolos. Finalmente, diferentes estudios han analizado las habilidades verbales de hombres y mujeres. Los resultados muestran que las mujeres son mejores en fluidez verbal y memoria verbal.

A pesar de estas diferencias, si se revisa la bibliografía científica que ha analizado las diferencias de sexo basándose en las técnicas del campo visual dividido y del habla dicótica, se observa que, en función del criterio usado, entre el 5 y el 15 % de estos estudios muestra resultados congruentes con la idea que los mujeres están menos lateralizadas que los varones. Es por ello que, aunque el promedio del grado de lateralización sea significativamente diferente entre hombres y mujeres, las diferencias de género representan poco en la variabilidad (entre 1 y 2 %) en los patrones de lateralización entre individuos.

Otras investigaciones se han centrado en analizar las asimetrías de las estructuras corticales del cerebro masculino y del femenino. Una de las estructuras en las que han sido observadas diferencias es el cuerpo calloso. Originalmente, algunos estudios mostraron que era mayor en mujeres que en varones. Sin embargo, trabajos posteriores han reducido las diferencias tan sólo a la parte más posterior del cuerpo calloso, el esplenio. También se han informado diferencias que incluyen tanto género como lateralidad, aunque los resultados presentan contradicciones. Al respecto, se encontró que porciones del cuerpo calloso eran más largas en hombres no diestros que en diestros. Este patrón, sin embargo, no se encontró en mujeres. Estudios más recientes sugieren que las regiones subcorticales como la amígdala (que está implicada en el procesamiento de la información emocional) podrían mostrar diferencias anatómicas entre varones y mujeres.

También se han analizado las diferencias en los patrones de activación funcional entre personas de distinto sexo. Estos estudios, que analizan la diferente activación de regiones cerebrales, han mostrado distinta actividad cerebral tanto en reposo como en tareas de procesamiento de información lingüística entre hombres y mujeres. Sin embargo, otros estudios con muestras de individuos más amplias no han observado estos efectos.

Recientemente han aparecido también algunos estudios que analizan las diferencias cerebrales en función de la orientación sexual. Aunque todavía son pocos los estudios, los primeros resultados muestran que partes de hipotálamo de varones homosexuales son diferentes de las de varones y mujeres heterosexuales. A nivel conductual, diferentes estudios han mostrado cierta correlación entre orientación sexual y grado desempeño de diferentes tareas. Por ejemplo, Qazi Rahman y sus colaboradores encontraron que los varones homosexuales superaban a todos los grupos en fluidez verbal, mientras que las mujeres heterosexuales eran mejores que los varones con la misma orientación sexual y las mujeres homosexuales obtenían los valores inferiores.

En definitiva, aunque existen cantidades ingentes de opiniones y un conocimiento popular bastante arraigado sobre las diferencias entre varones y mujeres, cuando el debate se sitúa en el terreno científico las diferencias respecto a la orga-

nización cerebral con relación al género no resultan tan claras. Partiendo de las notables diferencias anatómicas y fisiológicas habidas entre varones y mujeres, era esperable encontrar significativas diferencias entre los dos cerebros. Los estudios, sin embargo, encuentran leves diferencias cuya variabilidad en algunos casos es mayor entre personas de un mismo género que entre personas de géneros diferentes. En el capítulo 22 se profundizarán estos aspectos con relación a la conducta sexual y a la agresión.

> Existen algunas diferencias individuales con respecto a la lateralización de diferentes funciones cerebrales entre personas con diferente lateralidad (diestras o zurdas). En cambio, estas diferencias no son tan claras en personas con diferente género.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Ravelet D, Corina D, Jezzard P, et al. Sentence Reading: A Functional MRI Study at 4 Tesla. Journal of Cognitive Neuroscience 1997;9:664-86.

Baynes K, Kroll N, Dronkers N. Contributions of the corpus callosum to semantic facilitation. Journal of the International Neuropsychological Society 1997;3:9.

Baynes K, Tramo MJ, Reeves AG, Gazzaniga MS. Isolation of a right hemisphere cognitive system in a patient with anarchic (alien) hand sign. Neuropsychologia 1997;35:1159-73.

Baynes K, Eliassen JC, Lutsep HL, Gazzaniga MS. Modular organization of cognitive systems masked by interhemispheric integration. Science 1998;280:902-5.

Berlucchi G, Mangun GR, Gazzaniga MS. Visuospatial attention and the split brain. News Physiol Sci 1997; 12: 226-31.

Corballis MC. Hemisphere interactions in temporal judgments about spatially separated stimuli. Neuropsychology 1996;10:42-50.

Corballis PM, Funnell MG, Gazzaniga MS. A dissociation between spatial and identity matching in callosotomy patients. Neuroreport 1999;10:2183-7.

Corballis PM, Funnell M, Gazzaniga MS. An evolutionary perspective on hemispheric asymmetry. Brain Cogn 2000;43:112-7.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, et al. A neural basis for lexical retrieval. Nature 1996;380:499-505.

Dolan RJ, Fletcher PC. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. Nature 1997;388:582-5.

Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Direction information coordinated via the posterior third of the corpus callosum during bimanual movements. Exp Brain Res 1999;128:573-7.

Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Anterior and posterior callosal contributions to manual movements of the fingers, hands and arms. Brain 2000;123:2501-11.

Franz E, Ivry R, Gazzaniga MS. Dissociation of spatial and temporal coupling in the bimanual movements of callosotomy patients. Psychol Sci 1996;7:306-10.

Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. A deficit in perceptual matching in the left hemisphere of a callosotomy patient. Neuropsychologia 1999;37:1143-54.

Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. Cortical and subcortical interhemispheric interactions following partial and complete callosotomy. Arch Neurol 2000;57:185-9.

Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. Insights into functional specificity of the human corpus callosum. Brain 2000;123:920-6.

Gazzaniga MS. Interhemispheric communication of visual learning. Neuropsychologia 1986;4:183-9.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Observations on visual perception after disconnexion of the cerebral hemispheres in man. Brain 1965;88:221-36.

Gazzaniga MS, Eliassen JC, Nisenson L, et al. Collaboration between the hemispheres of a callosotomy patient: emerging right hemisphere speech and the left hemisphere interpreter. Brain 1996;119:1255-62.

Jouandet ML, Gazzaniga MS. Cortical field of origin of the anterior commissure of the rhesus monkey. Experimental Neurology 1979;66:381-97.

Kapur S, Tulving E, Cabeza R, et al. The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. Brain Res Cogn Brain Res 1996;4:243-9.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:4398-403.

Metcalfe J, Funnell M, Gazzaniga MS. Right-hemisphere memory superiority: studies of a split-brain patient. Psychol Sci 1995;6:157-64.

Ojemann GA. The neurobiology of language and verbal memory: observations from awake neurosurgery. Int J Psychophysiol 2003;48(2):141-46.

Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. J Neurosurg 1989;71:316-26.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, et al. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 1988;331:585-89.

Rahman, Qazi, Wilson, Glenn D. Large sexual-orientation-related differences in performance on mental rotation and judgement of line orientation tasks. Neuropsychology 2003;17(1):25-31.

Spreen HJ, Burgess N, Maguire EA, et al. Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. Brain 2001;124:2476-89.

Sun T, Walsh CA. Molecular approaches to brain asymmetry and handedness. Nat Rev Neurosci 2006;7:655-62.

Sun T, Haller B, Kaing S, et al. Evidence for motoneuron lineage-specific regulation of Olig2 in the vertebrate neural tube. Dev Biol 2006;292:152-64.

Sun T, Collins RV, Miller K, et al. Genomic and evolutionary analyses of asymmetrically expressed genes in human fetal left and right cerebral cortex. Cereb Cortex 2006;16:18-25.

Sun T, Patoine C, Abu-Khalil A, et al. Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. Science 2005;308:1794-8.

Zaidel E, Seibert L. Speech in the disconnected right hemisphere. Brain Lang 1997;60:188-92.

Revisiones

Buckner RL, Koutstaal W. Functional neuroimaging studies of encoding, priming, and explicit memory retrieval. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:891-8.

Corballis MC. Visual integration in the split brain. Neuropsychologia 1995;33:937-9.

Gazzaniga MS. Organization of the human brain. Science 1989;245:947-52.

Gazzaniga MS. On neural circuits and cognition. Neural Comput 1989;1:1-12.

Gazzaniga MS. Right hemisphere language following brain bisection: a 20-year perspective. Am Psychol 1983;38:525-37.

Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. Brain 1965;88:237-94.

Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. Brain 1965;88:585-644.

Suzuki K, Yamadori A, Endo K et al. Dissociation of letter and picture naming resulting from callosal disconnection. Neurology 1998;51: 1390-4.

Libros

Barroso J. Especialización hemisférica. En: Junqué C, Barroso J, eds. Neuropsicología. Madrid: Síntesis; 1994. p. 133-201.

Bear MF, Connors B, Paradiso M. Neurociencia. La exploración del cerebro. Barcelona: Wolters Kluwer; 2008.

Carlson NR. Fisiología de la conducta. Barcelona: Ariel; 2002.

Diamond MC, Scheibel AB, Elson LM. El cerebro humano: libro de trabajo. Barcelona: Ariel; 1999.

Gazzaniga MS. Cognitive neuroscience: the biology of the mind (third Edition). London: W.W. Norton & Company; 2008.

Gazzaniga MS. The mind's past. Berkeley: University of California Press; 1998.

Kandel E. Principios de neurociencia. Madrid: McGraw-Hill; 2008.

Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentos en neuropsicología humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.

Lenneberg E. H. Biological foundations of language. New York: John Wiley and Sons; 1967.

Martin J. Neuroanatomía. Madrid: Prentice Hall; 2001.

Ojeda Sahagún JL, Icardo de la Escalera JM. Neuroanatomía humana: aspectos funcionales y clínicos. Barcelona: Masson; 2007.

Perea V, Ladera V, Echeandía C. Neuropsicología. Libro de trabajo. Salamanca: Amaru; 1998.

Portellano JA. Introducción a la neuropsicología. Madrid: McGraw Hill; 2005.

Rains GD. Principios de neuropsicología humana. México: McGraw-Hill; 2003.

Redolar D, coord. Fundamentos de psicobiología. Barcelona: Editorial UOC; 2007.

Rosenzweig MR. Psicobiología: una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica. Barcelona: Ariel; 2005.

Sorribas C, coord. Fundamentos de neurociencias. Barcelona: Editorial UOC; 2007.

Springer SP, Deutch G. Cerebro izquierdo-cerebro derecho. Barcelona: Ariel; 2001.

Lenguaje

19

L. Bosch, À. Colomé, R. de Diego-Balaguer y A. Rodriguez-Fornells

Resumen conceptual

- ✓ Comprender y producir el lenguaje es una capacidad típicamente humana, presente en todas las culturas y grupos sociales. El ser humano dispone de la herramienta lingüística, un código o sistema simbólico, que utiliza para comunicarse eficazmente y transmitir significado relativo a objetos, eventos o intenciones. Esta herramienta le permite abordar conceptos con distinto nivel de abstracción, y puede manifestarse a través de distintos formatos (lenguaje oral, escrito, lengua de signos). Este capítulo se centrará en el lenguaje hablado.
- ✓ Desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, interesa conocer las bases neurales sobre las que se asienta este sistema simbólico, considerando tanto su desarrollo como su funcionamiento en el cerebro adulto. El enfoque psicolingüístico aborda la caracterización de los distintos niveles implicados en la codificación del lenguaje y trata de describir los procesos que tienen lugar al producir y comprender el lenguaje, esto es, cómo se transforman el pensamiento y la intención comunicativa en una secuencia de palabras que finalmente se traducen en una serie de gestos articulatorios, y cómo se accede al significado de un mensaje hablado, decodificando la información acústica percibida, identificando las palabras y oraciones que la componen e integrando, finalmente, esta información con el conocimiento acerca del mundo.
- ✓ A lo largo de este capítulo, estructurado en torno a tres niveles básicos que caracterizan el lenguaje hablado, relativos respectivamente a los sonidos, las unidades léxicas y la organización sintáctica, se describen los procesos que intervienen en la percepción y producción hablada y se establecen sus correlatos neurales, manejando datos procedentes de estudios neuroanatómicos y electrofisiológicos sobre el procesamiento lingüístico en el cerebro normal y lesionado.
- ✓ El capítulo ofrece una perspectiva actualizada, más compleja y detallada que la planteada inicialmente por los modelos clásicos, sobre la relación entre regiones cerebrales frontotemporales y la representación y el procesamiento del lenguaje.

Objetivos de aprendizaje

- Caracterizar el lenguaje oral e identificar sus niveles organizativos básicos.
- Conocer el sustrato neural para el desarrollo del lenguaje en el recién nacido y los cambios que se producirán como consecuencia de procesos madurativos y de exposición al lenguaje.
- Conocer las zonas cerebrales y las conexiones interhemisféricas e intrahemisféricas implicadas en los procesos de percepción y producción del lenguaje en el adulto.
- Analizar las características de la señal de habla y entender su problemática desde el punto de vista perceptivo (variabilidad y ausencia de límites para la segmentación de unidades).
- Entender el fenómeno de la percepción categórica aplicado a los sonidos del habla.
- Comprender la diferencia entre tareas de percepción del habla y tareas de reconocimiento léxico, así como el sustrato neural correspondiente a cada una de ellas.
- Conocer las características principales de la organización del léxico.
- Entender cómo puede accederse al léxico a partir de la información acústica y recuperar la información sobre las palabras (modelos de acceso y selección léxica).
- Conocer las teorías actuales sobre la organización del significado en el cerebro.
- Comprender los procesos implicados en la producción de palabras correspondientes al significado que se quiere trasmitir.
- Comprender las diferencias entre el procesamiento de palabras aisladas y el procesamiento de frases.
- Entender el papel de la información semántica y sintáctica y su relación durante el procesamiento de frases.

INTRODUCCIÓN

Caracterización del lenguaje y perspectivas de análisis

Este capítulo trata acerca del lenguaje, su representación en el cerebro (bases neurales) y su funcionamiento desde el punto de vista neurocognitivo. Pero ¿a qué se hace referencia cuando se habla de lenguaje? ¿Cómo se caracteriza? ¿Desde qué perspectiva se abordará su estudio? No resulta fácil ofrecer una definición simple de qué es el lenguaje, aunque en una primera aproximación se hablaría de código y se destacaría su valor como herramienta de comunicación, transmisión de ideas y organización del pensamiento. Desde la perspectiva del código, el lenguaje humano se caracteriza por una serie de niveles de descripción, desde los sonidos (en la modalidad oral) hasta la gramática, o —dicho de otra manera— desde las unidades mínimas sin significado que se combinan para dar lugar a las palabras, hasta las unidades superiores, frases, cláusulas y oraciones, en las que se combinan las palabras según su rol sintáctico (lo que permite identificar frases gramaticalmente correctas y diferenciarlas de aquellas que son agramaticales) y en las que se establece su función semántica (rol de agente, paciente, o lo que permite entender quién hace qué a quién). En un último nivel de descripción se sitúa la pragmática, que remite a la funcionalidad del lenguaje, a la intención comunicativa, a cómo la persona selecciona las palabras y frases para que produzcan un determinado efecto en el interlocutor.

La caracterización de los distintos niveles presentes en el lenguaje, tarea desarrollada desde la disciplina lingüística, muestra la complejidad del sistema y a la vez resulta útil para describir los subcomponentes que pueden estar afectados en los distintos trastornos del habla y del lenguaje, así como los progresos que se producen en el proceso de desarrollo o en la adquisición de una segunda lengua, con un gradual dominio de los distintos niveles descritos. Sin embargo, esta perspectiva no es la única posible; más allá de la descripción del sistema, desde el punto de vista del individuo (hablante-oyente) interesa conocer el funcionamiento, los mecanismos que intervienen al hablar o al acceder al significado de un mensaje (o al escribir y leer, en la modalidad del lenguaje escrito) y las conexiones entre el procesamiento del lenguaje y los procesos cognitivos. Se trata del enfoque psicolingüístico. La perspectiva psicolingüística trata de ofrecer una caracterización dinámica de los niveles de representación y de los procesos implicados en la producción y comprensión del lenguaje. En la figura 19-1 se muestra un esquema simple de los niveles de percepción y producción del habla. Con un abordaje experimental, empleando paradigmas clásicos como los utilizados en tareas de discriminación, categorización, facilitación, inhibición o interferencia, entre otros, es posible explorar en el laboratorio aspectos relativos al funcionamiento y al curso temporal de un amplio número de procesos lingüísticos y comprender mejor los mecanismos implicados. Asimismo, gracias a los rápidos avances en las metodologías basadas en neuroimagen, funcional y estructural, y a las técnicas que registran la respuesta bioeléctrica cerebral ante la presentación de estímulos con distinto nivel de complejidad, la disciplina neurolingüística y la neurociencia cognitiva actual convergen y complementan el enfoque psicolingüístico clásico, aportando datos cada vez más precisos sobre las bases neurales del procesamiento del lenguaje y revelando su estrecha vinculación con otros procesos cognitivos básicos, por ejemplo, la memoria o las funciones ejecutivas (v. caps. 16 y 17, respectivamente).

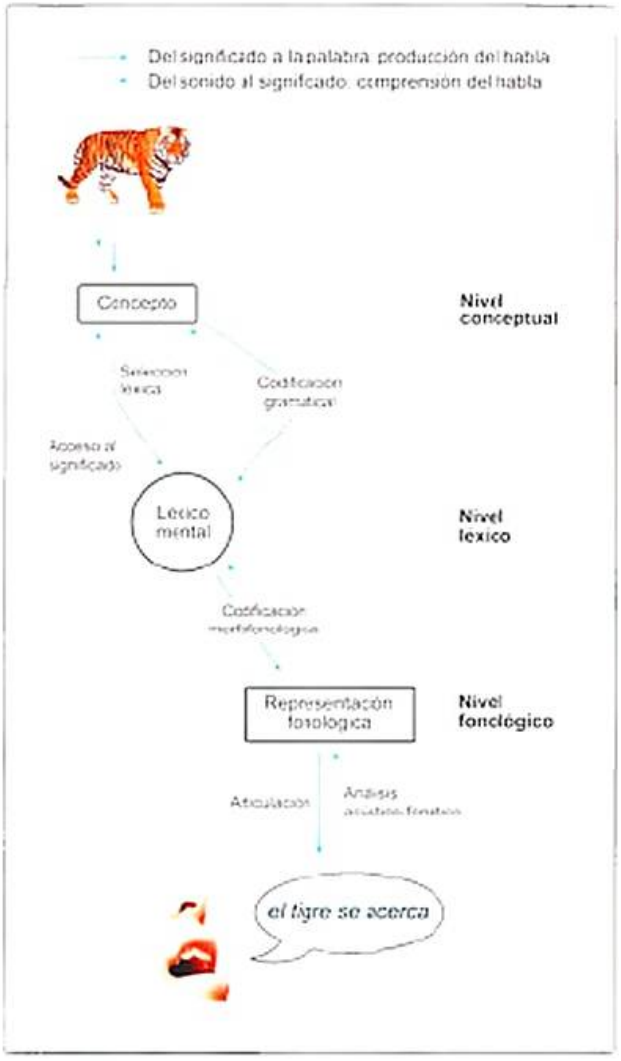


Figura 19-1. Modelo esquemático que muestra los distintos niveles de procesamiento implicados en la comprensión (línea discontinua) y producción (línea continua) del lenguaje hablado.

La información presentada en este capítulo se organiza en torno a tres niveles básicos que caracterizan el procesamiento del lenguaje hablado y que se analizarán sucesivamente en los subapartados correspondientes al procesamiento de las unidades subléxicas, el léxico y la organización sintáctica, niveles estos últimos en los que se aborda la representación del significado. Antes de describir los procesos, sin embargo, se analizarán algunas cuestiones más generales sobre el lenguaje, su especificidad y la predisposición biológica para su adquisición, considerando los circuitos neurales existentes desde el nacimiento y regiones fundamentales que soportan el lenguaje en el cerebro adulto.

Recuadro 19-1. Potenciales evocados cognitivos y lenguaje

Tal como se ha visto en el capítulo 4, la electroencefalografía no invasiva cerebral en seres humanos permite obtener información sobre la actividad del cerebro en tiempo real (con una resolución de milisegundos) de crucial importancia para poder averiguar los mecanismos cerebrales y procesos cognitivos que intervienen en determinadas tareas lingüísticas. La técnica más utilizada son los potenciales evocados relacionados con acontecimientos discretos (*event-related brain potentials*, ERP), también conocidos como potenciales evocados cognitivos, aunque otras técnicas, como la magnetoencefalografía (MEG), también permiten obtener información temporal precisa, con la ventaja de tener más capacidad para deducir cuáles son las áreas del cerebro responsables de la activación observada. Los ERP se utilizan en investigación como indicadores funcionales de los procesos cognitivos, como lo son la conducta, el tiempo de reacción o los errores, en las metodologías denominadas conductuales. La información proporcionada por estas técnicas de alta resolución temporal (ERP y MEG) ayuda a responder directamente preguntas relacionadas con el patrón temporal de los procesos estudiados y, por lo tanto, a evaluar la veracidad de modelos en los que diversos procesos interactúan dentro de un patrón temporal concreto. En el caso del lenguaje, esto es incluso más importante, pues el procesamiento lingüístico es temporal por naturaleza, ya que se decodifica el mensaje hablado a medida que se desarrolla en el tiempo. Es esto lo que hace de los ERP una técnica tan relevante en el estudio del lenguaje. De hecho, la velocidad con la que se produce el lenguaje y la complejidad de los procesos que intervienen, en muchos casos inconscientes y con múltiples unidades de análisis (fonológico, semántico y sintáctico), hacen necesario escoger una técnica que refleje nítidamente estos aspectos temporales.

En las figuras 19-2 y 19-3 se muestra el procedimiento para obtener un ERP. Mediante la colocación de unos electrodos superficiales, se registra la actividad eléctrica evocada en el cerebro por cada estímulo presentado (visual o auditivamente). Los estímulos que se utilizan, que pueden ser de distinta naturaleza según el objetivo de la investigación (p. ej., frases, verbos, nombres, sílabas, etc.), están agrupados por condiciones experimentales y, al final, lo que se computa es el promedio de las reacciones del cerebro ante un grupo de estímulos que tienen alguna característica en común. Por ejemplo, se pueden comparar nombres contra verbos, fonemas nativos contra no nativos, frases semánticamente incongruentes contra otras congruentes (N400), o violaciones sintácticas en las oraciones (P600). Al final, se etiquetan las oscilaciones que se observan después de presentar una condición experimental en función de su polaridad (positiva o negativa) y su latencia (en qué momento aparecen). Así por ejemplo, el P200 (o P2) refleja el componente positivo que aparece a los 180-220 ms, y que suele tener un pico positivo a los 200 ms. También es posible etiquetar los componentes en función de las condiciones experimentales que los generan. Un ejemplo de ello es el denominado potencial de disparidad (MMN, *mismatch negativity*), que es simplemente un incremento de negatividad cuyo inicio se produce a los 130 ms, aproximadamente, y se mantiene activo hasta los 250-300 ms. Refleja procesos preatencionales automáticos asociados a la percepción de

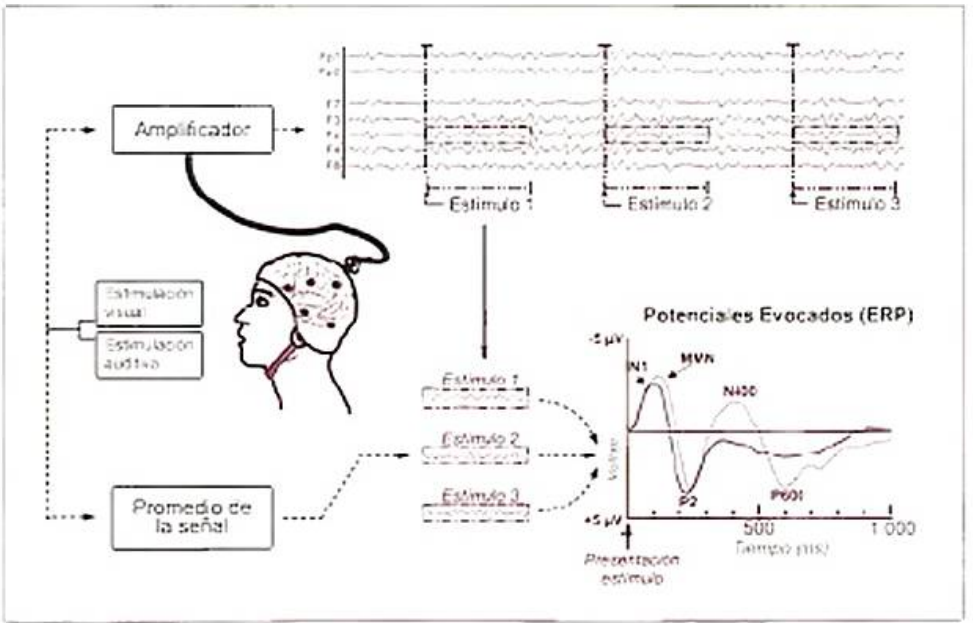


Figura 19-2. Esquema de obtención de potenciales evocados cognitivos (*event-related brain potentials*, ERP). El registro electroencefalográfico se obtiene mediante electrodos de superficie y posteriormente se amplifica, se corta y se promedia según el estímulo presentado o la condición experimental (p. ej., comparar palabras con no palabras). Al hacer el promedio de la señal, lo que ocurre es que el ruido desaparece y, en cambio, aparece la actividad evocada de forma sistemática por un determinado estímulo (suelen utilizarse entre 30 y 50 estímulos por condición en cada experimento). Como resultado, se produce una serie de cambios eléctricos, positivos o negativos, que son denominados en función del momento de su aparición y de su polaridad. La secuencia de estos componentes puede interpretarse como la secuencia de acontecimientos neuronales generados por dicha condición experimental, desde procesos sensoriales hasta procesos más centrales o endógenos, como la toma de decisiones o la emisión de respuestas. La distribución espacial de estos cambios eléctricos observados (su topografía) es importante, puesto que permite inferir aspectos relacionados con las posibles fuentes o generadores neuronales de los distintos componentes de potenciales evocados registrados. El tiempo está expresado en milisegundos (ms).

Recuadro 19-1. Potenciales evocados cognitivos y lenguaje *(cont.)*

un cambio. El MMN ha sido muy útil en psicolingüística y se ha utilizado ampliamente para medir la detección de cambios a nivel fonético-fonológico, especialmente en poblaciones infantiles y en aprendices de segundas lenguas [v. Recuadro 19-4].

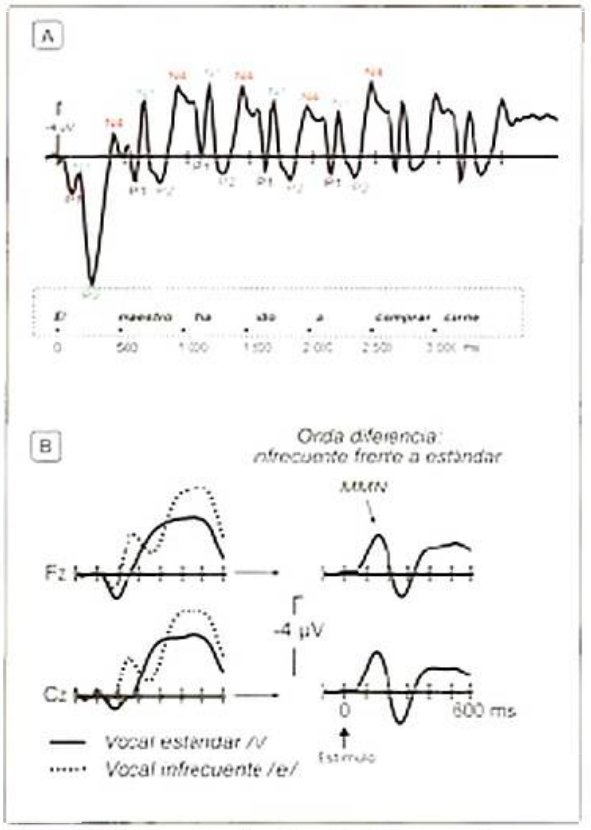


Figura 19-3. Ejemplos de obtención de potenciales evocados cognitivos *(event-related brain potentials*, ERP). **A)** Se representa un potencial evocado correspondiente a frases enteras. La presentación de cada palabra (cada 500 ms en modalidad visual) origina una serie de componentes secuenciales (P1, N1, P2, N4) que se pueden ver claramente en la imagen. Superpuestos a estos potenciales, se pueden ver también desplazamientos lentos globales; los componentes cada vez se van desplazando hacia arriba, siendo más negativos (con una oscilación por debajo de 1 Hz). Estos componentes más lentos, que se observan en el procesamiento de frases (King y Kutas, 1995), seguramente están asociados bien a los procesos de integración del significado a lo largo de las oraciones, bien al incremento de ítems en memoria a corto plazo a lo largo de la oración. **B)** Se observa la forma en que se computa el potencial de disparidad *(mismatch negativity*, MMN). A la izquierda pueden verse los potenciales evocados en una tarea de escucha pasiva ante la presentación de una vocal de forma repetida /i/ o una vocal infrecuente /e/. En estos dos electrodos se ve el incremento de negatividad entre los 100-200 ms para la condición infrecuente. Cuando se resta la condición frecuente de la infrecuente, se obtiene la onda diferencia, que representa el MMN (imágenes de la derecha).

Especificidad del lenguaje

¿Es el lenguaje específico de la especie humana? De la forma en que se acaba de caracterizarlo, sin lugar a dudas el ser humano es el único que muestra una especial habilidad para adquirir y desarrollar el lenguaje. Los animales poseen sistemas de comunicación, pero éstos se diferencian del lenguaje humano en aspectos clave como la recursividad o el alto nivel combinatorio (v. Material web. Animaciones y videos. Enseñando el lenguaje a los animales). La aparente facilidad y rapidez con la que se adquiere el lenguaje revela una predisposición biológica del hombre hacia éste. La capacidad de ciertos primates no humanos para aprender un repertorio básico de signos, así como su capacidad para combinarlos y utilizarlos en intercambios comunicativos con sus cuidadores humanos, son ciertamente relevantes para analizar cuestiones relativas a los orígenes del lenguaje humano y estudiar las bases cognitivas que posibilitan su desarrollo. Sin embargo, y sin querer entrar en este debate en profundidad, los autores consideran que hay diferencias cualitativas y cuantitativas fundamentales entre el lenguaje de los seres humanos y los sistemas de comunicación utilizados por sus parientes evolutivamente más próximos, como los chimpancés, y estas diferencias se pueden concretar en al menos dos ámbitos: el tamaño del vocabulario y de los signos que se puede llegar a alcanzar en un tiempo relativamente breve y la complejidad sintáctica. La observación de importantes diferencias a nivel neuroanatómico funcional entre los seres humanos y los primates no humanos, precisamente en las conexiones existentes entre distintas regiones del cerebro implicadas en el lenguaje en los seres humanos, daría soporte a esta interpretación. Estudios recientes, como los desarrollados por los grupos de investigación de J. K. Rilling y de D. Saur, en los que se utilizan técnicas de resonancia magnética estructural para explorar las diferencias estructurales entre seres humanos y primates no humanos en los haces de fibras de sustancia blanca que conectan las áreas cerebrales frontales, parietales y temporales, sobre todo del hemisferio izquierdo, sugieren que aunque las vías dorsal y ventral (v. Lenguaje en el cerebro adulto, más adelante) también están presentes en chimpancés y macacos, se hallan menos desarrolladas que en los seres humanos, especialmente la conexión entre las zonas parietales y temporales medias e inferiores, vías que se consideran fundamentales para la comprensión del lenguaje y, en especial, para el procesamiento de oraciones sintácticamente complejas.

Bases neurales para el desarrollo del lenguaje

Desde el punto de vista del desarrollo, el ser humano muestra tempranamente una gran capacidad para procesar información de naturaleza lingüística. Distintos equipos de investigadores, tanto estadounidenses como europeos, han dado a conocer las extraordinarias habilidades de percepción del habla presentes ya en el primer año de vida, con sus trabajos realizados a lo largo de las últimas tres décadas (entre los que destacan las investigaciones pioneras desarrolladas por P. W. Jusczyk, P. K. Kuhl, J. F. Werker y J. Mehler). Los recién nacidos prefieren oír estímulos de habla natural, adecua-

damente presentados, frente a estímulos que, aunque se pueden considerar equivalentes desde un punto de vista acústico, no corresponden a sonidos del lenguaje o se presentan con la secuencia temporal inversa. También discriminan tempranamente frases pertenecientes a lenguas distintas, incluso cuando ninguna de ellas corresponde a la lengua familiar, sobre la base de información de naturaleza prosódica. También son capaces de diferenciar y percibir de forma categórica un amplio número de sonidos que se utilizan de forma contrastiva en distintas lenguas naturales, mucho antes de que empiecen a configurar el sistema de sonidos propio de la lengua materna. Asimismo, pueden percibir diferencias entre estímulos equivalentes a una palabra basándose en cambios en el patrón acentual y detectar regularidades en el input que reciben, de manera que en muy poco tiempo van a poder iniciar la construcción del sistema fonológico y el léxico correspondientes a la lengua del entorno. Las habilidades iniciales relativas a la percepción del habla son amplias y, aunque algunas de ellas se han podido observar también en estudios comparativos con primates no humanos (p. ej., la capacidad para el aprendizaje estadístico, la discriminación de lenguas en función de la información rítmica y la percepción categórica de sonidos del habla), en el ser humano se presentan como capacidades básicas que dan acceso a las propiedades generales del habla, que se detectan sin necesidad de un entrenamiento explícito y que, en definitiva, constituyen las bases para la adquisición del lenguaje (v. Material web. Animaciones y vídeos. Conferencia de P. K. Kuhl).

Estas capacidades tempranas relativas al lenguaje ¿cómo se reflejan inicialmente desde el punto de vista neuroanatómico? ¿Qué tipo de organización cerebral posibilita la adquisición del lenguaje desde los primeros meses de vida? El desarrollo de distintas técnicas no invasivas de imagen cerebral que pueden ser utilizadas para explorar tempranamente y sin riesgo la activación del cerebro y la conectividad estructural y funcional ante estímulos de lenguaje en bebés de distintas edades, así como la utilización de las técnicas de registro electrofisiológico (potenciales evocados), permiten empezar a precisar las bases cerebrales para el procesamiento del habla prácticamente desde el nacimiento (v. cuadro 19-2). El estado actual de este conocimiento es todavía incompleto, pero la sofisticación de las técnicas utilizadas garantiza avances rápidos en los próximos años.

Como se verá en el siguiente apartado, el procesamiento del lenguaje en el adulto involucra un circuito cerebral en el que intervienen las cortezas frontal y temporoparietal, de forma bilateral pero con predominio izquierdo (v. cap. 18). Estos circuitos cerebrales, además de las conexiones existentes entre ambos hemisferios, se comunican a través de las vías dorsales y ventrales, que conectan la corteza temporoparietal con zonas frontales (área de Broca y corteza premotora) mediante los haces de fibras de sustancia blanca que forman el fascículo arqueado y los fascículos ventrales (entre ellos, el fascículo frontooccipital y el fascículo uncinado). En los primeros días de vida, sin embargo, estos circuitos que soportan el lenguaje se hallan todavía inmaduros, con un predominio de las conexiones entre hemisferios. En concreto, y de acuerdo con los resultados de una investigación reciente coordinada por las investigadoras D. Perani y A. D. Friederici (2011), en los recién nacidos las fibras de la vía ventral, que conectan la circunvolución frontal inferior ventral con la corteza temporal, estarían ya presentes; sin embargo, la vía dorsal (fascículo arqueado) presentaría unas características muy diferenciadas (todavía inmaduras) con respecto a las conexiones observadas en el adulto, pues solamente se habría establecido la conexión temporal con la corteza premotora, pero no así la conexión que alcanza la circunvolución frontal inferior o área de Broca. En este mismo trabajo se detectaron incluso niveles de activación algo superiores en la corteza auditiva derecha, mediante análisis centrados en las áreas corticales auditivas primarias y secundarias, comparando ambos hemisferios en bebés de 2 días de vida, hallazgo que se podría interpretar como evidencia del mayor peso que tiene la información prosódica sobre la segmental en esta etapa inicial del desarrollo. Se trata, sin embargo, de unos primeros resultados que deberán ser corroborados en futuras investigaciones centradas en esta fase inicial del desarrollo.

Recuadro 19-2. Técnicas de imagen cerebral utilizadas en edades tempranas del desarrollo

Como se ha visto en el capítulo 4, las imágenes de resonancia magnética proporcionan información estructural y anatómica relativa a la sustancia blanca y a la sustancia gris en distintas regiones del cerebro. Permiten estudiar los cambios madurativos en el sustrato anatómico que se producen con la edad, aunque es un procedimiento muy sensible a los movimientos de la cabeza, y la maquinaria utilizada produce ruido que debe enmascararse. Las imágenes por tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI) que se obtienen a partir de la resonancia sirven para obtener datos sobre la maduración de las fibras de sustancia blanca que conectan las distintas áreas del cerebro. La resonancia magnética funcional (RMf) detecta los cambios en la oxigenación de la sangre que ocurren como consecuencia de la actividad cerebral. La resolución temporal de la RMf es poco precisa en relación con la velocidad en la que se producen los eventos en el procesamiento del habla. La técnica de espectroscopia por infrarrojo cercano (*near infra-red spectroscopy*, NIRS), más recientemente desarrollada y cuyo uso va ganando terreno paulatinamente, utiliza luz en la región espectral cercana al infrarrojo para medir los cambios hemodinámicos como consecuencia de la actividad cortical, con una relativamente buena resolución temporal, aunque la resolución espacial no es muy elevada. La MEG, en cambio, es una técnica de elevado coste, pero que ofrece una muy buena resolución temporal y espacial de la activación cerebral aunque, igual que la NIRS, plasma la actividad sólo a nivel de corteza cerebral, no en estructuras profundas. Permite medir los campos magnéticos asociados con las respuestas bioeléctricas cerebrales en tareas cognitivas o de percepción del habla. El uso combinado de algunas de estas técnicas permite registrar una información más completa y detallada sobre la estructura y la función cerebrales en etapas muy iniciales del desarrollo. Sin embargo, el nivel de inmadurez del cerebro en el recién nacido supone importantes dificultades en la obtención de datos rigurosos y estables a partir de estas técnicas de neuroimagen.

Funcionalmente, la vía existente desde el nacimiento, que conecta zonas temporoparietales con la corteza premotora, sería la que facilitaría el establecimiento del vínculo auditivomotor, que es crucial en las primeras etapas de adquisición del lenguaje, mientras que la ausencia de conexión entre la corteza temporoparietal y la corteza frontal inferior (área de Broca), considerada necesaria para el procesamiento sintáctico del lenguaje, parecería indicar que ésta se desarrollaría más tardíamente y no alcanzaría niveles adultos de funcionamiento hasta el final de la edad infantil.

Otras investigaciones, como las desarrolladas por G. Dehaene-Lambertz, basadas en datos obtenidos mediante RMf a la edad de 2 meses, señalan la existencia a esa edad de una organización cortical bien estructurada, con activaciones preferentes en respuesta al lenguaje concentradas en zonas de la región perisilviana del hemisferio izquierdo (v. Material web. Animaciones y vídeos. Bases cerebrales para el lenguaje en el bebé). Las asimetrías estructurales presentes incluso desde los últimos meses de gestación tendrían un correlato funcional en las respuestas, preferentemente localizadas en el hemisferio izquierdo (concretamente en el área del plano temporal [*planum temporale*]), ante estímulos de lenguaje, frente a las respuestas que muestran una activación más netamente bilateral ante estímulos de naturaleza musical. Estas investigaciones destacan la existencia de una organización cortical, genéticamente determinada, que sustenta el desarrollo lingüístico, pero a la vez no excluyen el papel que la estimulación del entorno y el aprendizaje desempeñan en la estructuración posterior de los circuitos cerebrales. Esta perspectiva sobre el estado inicial y el desarrollo gradual de determinados componentes neuroanatómicos que sustentan el lenguaje plantea la existencia de procesos madurativos, relativos al establecimiento de determinadas conexiones frontotemporales e intrahemisféricas, que siguen un curso temporal distinto y que se relacionan con los progresos que se alcanzan gradualmente en el desarrollo del lenguaje.

El desarrollo léxico-semántico y la competencia sintáctica se sustentan sobre unas bases neurales que, aunque están presentes de forma rudimentaria al nacer, deberán todavía sufrir importantes cambios madurativos y aumentar los niveles de conectividad para poder garantizar el adecuado funcionamiento de un sistema tan sofisticado como el del lenguaje.

Lenguaje en el cerebro adulto

Se iniciará este apartado revisando los primeros trabajos en los que se estableció la conexión entre el lenguaje y determinadas áreas cerebrales a partir de datos de pacientes que habían perdido total o parcialmente la capacidad para hablar o comprender el lenguaje hablado. De esta manera, se podrán entender mejor los avances que se han producido en esta disciplina y se reconocerá el origen de los modelos actuales en algunas de las hipótesis desarrolladas en estos estudios pioneros. Tal como se ha señalado en el capítulo anterior, las primeras propuestas localizacionistas sobre la implicación de áreas concretas en el procesamiento del lenguaje se realizaron durante el siglo XIX y principios del siglo XX, en su mayoría por neuroanatomistas famosos. Por ejemplo, en 1861 Pierre Paul Broca informó que una lesión en la parte inferior de la tercera circunvolución frontal podría ser responsable de la pérdida de la capacidad para articular el habla. Este fue el primer caso descrito por Broca, un paciente de 51 años (Leborgne) que había perdido su capacidad para hablar después de un accidente cerebrovascular (v. lesión en [ref.] A, cerebro superior). Este paciente recibió la apelación de «Monsieur Tan», ya que aunque comprendía el lenguaje, sólo podía articular una sílaba («tan»). El segundo paciente de Broca (Lelong), de 84 años ([ref.] B, cerebro inferior), mostró síntomas parecidos, con reducida capacidad para producir lenguaje, ya sólo podía decir cinco palabras. La autopsia posterior confirmó su lesión en la circunvolución frontal inferior izquierda ([ref.] C).

Posteriormente, en 1874, Carl Wernicke describió un tipo distinto de afasia, sensorial, en la que el paciente perdía la capacidad para comprender el lenguaje, y este impedimento generaba los errores de producción observados, así como la propia incapacidad para darse cuenta de sus errores. La lesión en estos casos se localizaba en la parte posterior de la circunvolución temporal superior. La aportación de Wernicke tuvo mucha influencia, sobre todo su énfasis en la conectividad de las distintas regiones del cerebro que participan en el procesamiento del lenguaje. Según Wernicke, en la región anterior de Broca estarían almacenados los patrones motores articulatorios, mientras que en el lóbulo temporal superior estaría el centro de imágenes auditivas de las palabras. Ambas zonas del cerebro deben intercambiar información para poder hablar; de ahí que resulte de vital importancia la conexión existente entre estas dos regiones. De hecho, Wernicke predijo que una lesión en el fascículo de sustancia blanca entre estas dos regiones, el fascículo arqueado ([ref.] D), produciría un patrón característico en el que la producción y la comprensión del habla estarían preservadas, pero la búsqueda de palabras fallaría y/o se producirían muchos errores (afasia de conducción) ([ref.] E).

Después de la descripción realizada por Wernicke de la afasia de conducción, Ludwing Lichtheim (1885) trató de extender su modelo para poder comprender todos los síndromes afásicos observados (Kussmaul [ref.] F). Una de las aportaciones más interesantes de Lichtheim es que tradujo las ideas de Wernicke en diagramas de flujo que pasaron a ser una referencia básica en la práctica clínica. Este modelo de Lichtheim puede considerarse uno de los primeros modelos de cajas y flechas psicolingüísticos; además, introdujo nuevas hipótesis sobre el procesamiento de la información en el cerebro, algunas de las cuales no estaban basadas en evidencia empírica disponible en aquel momento. El modelo se conoce como modelo «casa», porque, como puede observarse en la [ref.] G, la forma del modelo recuerda una casa, con la parte conceptual en el borde superior; en el centro, las representaciones motora y auditiva y, en la zona interior, la entrada sensorial auditiva y el output motor. Una de sus hipótesis era que las áreas de Broca y Wernicke estarían ambas conectadas con un «centro conceptual» (o Begriffszentrum, B en el modelo), que tendría

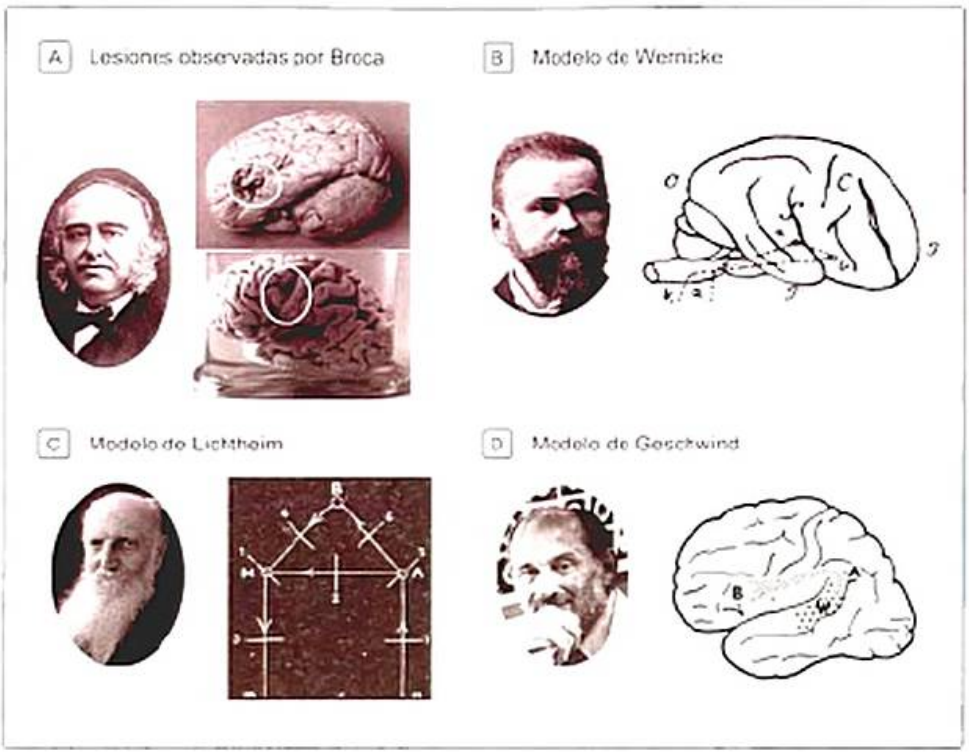


Figura 19-4. Modelos clásicos sobre las lesiones cerebrales y sus consecuencias sobre el lenguaje. **A)** Paul Broca junto a los cerebros de dos de sus pacientes con las lesiones observadas *post mortem*, ambas centradas en la parte inferior frontal del cerebro izquierdo. El primer paciente, Leborgne, de 51 años (cerebro superior), perdió su habilidad para hablar después de un accidente cerebrovascular. El paciente podía comprender el lenguaje, pero su articulación se limitaba a una sílaba («tan»). La imagen inferior muestra el cerebro del paciente Lelong, de 84 años, que mostraba capacidad reducida para producir palabras como resultado de un accidente cerebrovascular. Este paciente podía solo decir 5 palabras («oui», «non», «trois», «toujours», «Lelo»). **B)** Modelo postulado por Carl Wernicke, que enfatiza la conexión entre las áreas posteriores del cerebro en la corteza temporal superior y el área inferior frontal, implicada en la producción del lenguaje. **C)** Modelo de procesamiento del lenguaje de Ludwig Lichtheim, en el cual se identifican las siguientes áreas y conexiones: A, área de Wernicke; B, centro conceptual; M, área de Broca; a → A, *input* auditivo al área de Wernicke; M → m, *output* motor del área de Broca; A → M, fibras que conectan el área de Wernicke con el área de Broca; A → B, fibras o vías de conexión esenciales para entender el input auditivo; B → M, vía esencial para producir *outputs* verbales con significado coherente. Lesiones que se producen I) I, en M, afasia de Broca; a → A, sordera pura de palabras; M → m, trastorno de articulación (afemia); A → M, afasia de conducción; A → B, afasia transcortical sensorial; B → M, afasia transcortical motora. **D)** Modelo propuesto por Norman Geschwind. En este modelo se hace hincapié en el papel de los haces de sustancia blanca que comunican información entre la circunvolución temporal superior (área de Wernicke) y las áreas frontales de Broca, a través del fascículo arqueado (dibujado en la figura), y enviando dicha información a través de la circunvolución angular **(A)**. Destaca el papel de la circunvolución angular, dentro del proceso de asociar un nombre o etiqueta verbal con el objeto visto (imagen) o sensaciones relativas a dicho objeto.

una representación difusa en el cerebro. Como se puede ver en la [illegible], existen tres nodos. El nodo conceptual (B) asigna significado a las imágenes de las palabras del centro auditivo (A), siempre que las vías de sustancia blanca que comunican dichas regiones estén preservadas. El output del centro conceptual proporciona los mensajes que tienen que ser implementados a través del área motora (M). Además, Lichtheim añadió a la nomenclatura de Wernicke dos nuevas categorías de afasia: la afasia transcortical sensorial y la afasia transcortical motora. En la afasia transcortical sensorial, las palabras escuchadas no podrían acceder al centro del pensamiento, mostrando dichos pacientes un impedimento para comprender palabras. En cambio, en la afasia transcortical motora, los pensamientos no podrían verbalizarse ya que habría una interrupción de la información desde el centro del pensamiento al área de Broca motora.

Estas ideas del modelo de Wernicke-Lichtheim se utilizaron durante muchos años, aunque algunos neurólogos, como Dejerine (1901), rechazaron la idea de que existía un centro conceptual, en especial porque no era fácil asignar ninguna estructura cerebral concreta a este centro. Finalmente, es importante recalcar la aportación en la década de 1970 de Norman Geschwind, que reformuló el modelo de Wernicke-Lichtheim. De acuerdo con este modelo, los patrones auditivos que pueden tener significado estarían asociados en la región de Wernicke, definida como la parte posterior de la circunvolución temporal superior izquierda [illegible], área de Brodmann 22). Esta región se activaría cuando una palabra hablada se reconoce o cuando se quiere producir una palabra concreta. En este último caso, al intentar producir una palabra, su forma auditiva se transmitiría desde esta región de Wernicke a la región de Broca, a través del fascículo arqueado, un haz de fibras de sustancia blanca que conecta ambas regiones [illegible]. El área de Broca, de acuerdo con este modelo, sería la sede donde se almacenan los códigos para convertir el patrón auditivo en códigos de articulación motores, necesarios para la producción del habla. Lesiones selectivas en las áreas de Broca o Wernicke o en el fascículo arqueado producirían síntomas distintos. Un problema del modelo de Geschwind es que no especifica la importancia del procesamiento sintáctico en las estructuras de la circunvolución frontal inferior, ni tiene en cuenta las diferencias en la representación de las diferentes categorías gramaticales, como la activación en distintas partes del cerebro observada entre nombres y verbos.

El nuevo modelo actual sobre neuroanatomía funcional del lenguaje publicado en 2004 por Hickok y Poeppel ha inten

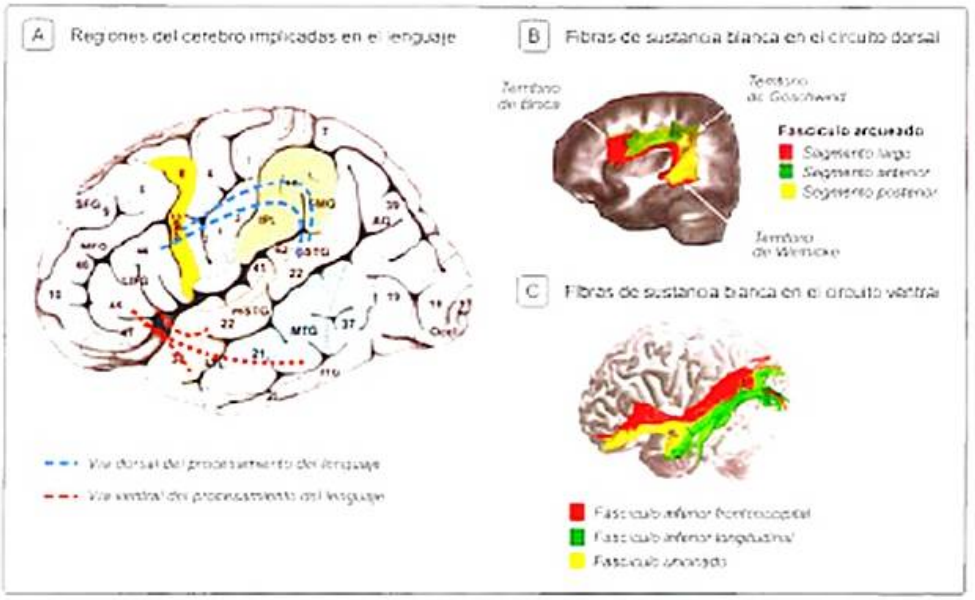


Figura 19-5. Regiones del cerebro implicadas en el lenguaje. **A)** Principales regiones anatómicas según la nomenclatura de Brodmann basada en las divisiones citoarquitectónicas (adaptada de Duvernoy, 1991). Se señalan también las principales circunvoluciones implicadas en el procesamiento del lenguaje: AG: circunvolución angular; ATL: lóbulo temporal anterior; IPL: circunvolución parietal inferior; ITG: circunvolución temporal inferior; LIFG: circunvolución frontal inferior izquierda; MFG: circunvolución frontal media; MTG: circunvolución temporal media; OCCL: lóbulo occipital; PMC: corteza premotora; SFG: circunvolución frontal superior; SMG: circunvolución supramarginal; STG: circunvolución temporal superior (p = posterior; m = medial. Las líneas discontinuas azules muestran las conexiones de sustancia blanca de la vía dorsal, conectando áreas temporales superiores y de la circunvolución temporal media con la corteza frontal (LIFG y PCM) a través del lóbulo parietal inferior (SMG). En rojo, se representan las conexiones ventrales entre las circunvoluciones inferiores y mediotemporales con la corteza inferior frontal anterior, área de Brodmann 45, en la parte triangular del LIFG. **B)** Imagen del fascículo arqueado, con sus tres segmentos y que representa los haces de sustancia blanca reconstruidos mediante técnicas de difusión de imagen (resonancia magnética). Se aprecian claramente las conexiones entre regiones temporales y regiones parietales (señaladas como importantes en el modelo de Geschwind) y con las zonas premotoras e inferofrontales (región de Broca). Estas conexiones del circuito dorsal son muy importantes en la formación de representaciones audiomotoras, procesamiento fonológico y memoria a corto plazo fonológica. **C)** Representación de los tres haces de fibras que transmiten información entre distintas regiones del lóbulo temporal, conectando con el lóbulo parietal inferior y la corteza occipital media, y con la corteza prefrontal vía el gancho del hipocampo (*uncus*). Se destacan tres grandes haces de fibras: el longitudinal inferior, el frontooccipital y el uncinado. Estos haces de fibras son relevantes en el procesamiento conceptual (extracción del significado de palabras y oraciones) y mnésico.

tado aunar los datos más recientes acumulados en neuroimagen, neuropsicología y procesamiento del lenguaje durante las últimas décadas, teniendo en cuenta las perspectivas anteriores propuestas por diversos neuroanatomistas y, sobre todo, reflejando más adecuadamente la vinculación que el lenguaje supone entre percepción, sistema conceptual y producción o ejecución motora.

> El modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel está basado en la idea o intuición anterior de Wernicke y propuesta en el modelo de Lichtheim, acerca de cómo el código sensorial del habla tiene que estar mediado al menos por dos sistemas, uno conceptual y otro auditivo-motor.

El primer punto, la mediación por el subsistema conceptual, es relativamente sencillo de intuir: para poder entender el significado de las palabras, es necesario acceder a las representaciones conceptuales en las que se almacena el conocimiento. De hecho, cualquier persona estaría de acuerdo con este principio. Sin embargo, la conexión con el sistema motor es menos obvia, *a priori*, y puede resultar algo más sorprendente. Sin embargo, en las distintas disciplinas que se ocupan del lenguaje y desde múltiples perspectivas, siempre se han postulado explícita o implícitamente mecanismos audiomotores para poder entender el procesamiento del habla y su producción. La forma más simple de entender la necesidad de este subsistema auditivomotor es pensar en el desarrollo del lenguaje en los bebés. Los bebés, cuando empiezan a hablar, necesitan ajustar sus gestos articulatorios para aproximarse a la estructura fonética del lenguaje en el que están inmersos. Por ello, puede pensarse que lo más importante en esta etapa es entrenar esta conexión entre la representación de los sonidos del habla y la articulación motora. Los sonidos producidos se representan, se comparan con el *input*, se modifican, generándose lo que se conoce en cibernética como bucles de *feedforward* y *feedback*, que consiguen que, con el tiempo, este circuito auditivomotor funcione a la perfección, especializado en la lengua nativa. De hecho, cuando se aprende una nueva lengua, con una fonología distinta, este circuito tiene que reaprenderse, se deben establecer nuevos vínculos auditivomotores ajustados a los contrastes fonológicos de la nueva lengua, intento que no siempre se completa con éxito (v. Desarrollo, exposición lingüística y reajustes perceptivos, más adelante). Otro aspecto muy importante de este componente audiomotor es la capacidad de repetición y de almacenar a corto plazo información nueva aprendida sobre la forma de las nuevas palabras. De hecho, estos mecanismos son importantes para poder sustentar el componente fonológico de la memoria a corto plazo, a partir de la posible articulación y repetición interna de la información fonológica almacenada.

No ocurre igual con el sistema conceptual. De hecho, las representaciones conceptuales son comunes para los signifi

Recuadro 19-3. Clasificación de los principales síndromes afásicos

La afasia se define como un deterioro de las funciones del lenguaje debido al daño cerebral adquirido y su posterior afectación en el funcionamiento cerebral. Su etiología puede ser muy variada, pudiendo aparecer después de un accidente cerebrovascular, un traumatismo craneal o tumores cerebrales, y también como postefecto de una neurocirugía o como consecuencia de enfermedades neurológicas. En su mayoría, existen lesiones que pueden afectar normalmente regiones frontotemporoparietales del hemisferio izquierdo (Fig. 19-5) (v. Material web. Enlaces de interés. El cerebro). Aunque no existe un consenso completo sobre cómo deben clasificarse las distintas manifestaciones de la afasia, se expondrá una de las más utilizadas y que puede ser de utilidad en la práctica clínica. Esta clasificación está basada en las propuestas de Geschwind (siguiendo las propuestas de Wernicke) y sus colaboradores de la Escuela de Afasia de Boston (v. Goodglass, 1983). Esta clasificación enfatiza la utilización de los síndromes y los principales síntomas que los caracterizan. Sin embargo, es importante destacar que los síntomas de la mayoría de los pacientes no encajan directamente con los síndromes clásicos de afasia. No obstante, es importante esta clasificación, ya que permite enmarcar al paciente dentro de estos síndromes, sirviendo esto de anclaje para definir los aspectos más preservados y afectados del procesamiento del lenguaje en cada caso.

Desde el punto de vista de la producción, los pacientes afásicos suelen presentar problemas léxicos de distinta naturaleza, según el tipo de afasia que los afecta. Son denominados parafasias, cuya caracterización es importante de cara al diagnóstico. Las parafasias consisten en la producción de palabras diferentes de las que se pretendía pronunciar. Las parafasias pueden ser semánticas, cuando la palabra se sustituye por otra con un significado relacionado (p. ej., «tenedor» en lugar de «cuchillo») o distinto («pantalón» en lugar de «cuchillo»), o pueden ser fonológicas, cuando en lugar de sustituir una palabra, se cambia o se elimina alguno de los fonemas que la componen (p. ej., «cupara» por «cuchara»). En otras ocasiones, la palabra que se pretendía producir se reemplaza por una palabra que no existe en la lengua o neologismo, que distorsiona su sentido. A menudo, además, los problemas para encontrar la palabra adecuada llevan a los pacientes a usar circunloquios o sinónimos poco frecuentes (p. ej. en lugar de «cucharón» pueden decir «para servir la sopa»).

Afasia de Broca (otros términos: afasia motora, afasia motora eferente, según la terminología de Luria)

- *Cuadro clínico*: se caracteriza por una disminución o supresión del habla, con preservación relativa de la compresión auditiva (buena compresión de palabras simples, más dificultad en frases). La producción del habla es dificultosa, se suele limitar a agrupaciones de una a tres palabras, con mucha dificultad en la articulación. El agramatismo es común, pero no una característica siempre presente. La lectura y su compresión suelen estar preservadas (v. Material web. Animaciones y videos. Afasia de Broca).
- *Anatomía*: las lesiones características comprenden la parte opercular y triangular de la circunvolución frontal inferior (área de Brodmann 44), extendiéndose a menudo hacia atrás, hacia la parte inferior de la circunvolución precentral (área de Brodmann 6/4; áreas motoras implicadas en el habla). Tiene que haber implicación de sustancia blanca, ya que si no es así, la lesión exclusiva en sustancia gris suele ser reversible.
- *Ejemplo* (fragmento de la descripción de un dibujo en el que se ve un grupo de niños en un campamento de Boy Scouts): «En el colegio... se va... bueno... en el campamento, de colonias, en un camping. Y todos, una tienda, eran, son, somos cuatro. Muchos para los compañeros, para... bueno ... para amigos... bueno... de repente un grupo de amigos. Un otro en el río, aquello... en el sombrero, y en los pies se refresca en el río /.../». (Los puntos suspensivos representan espacios en silencio o pausas con varios segundos de duración.)

Afasia de Wernicke (otros términos: afasia sensorial, afasia acústico-mnésica, según la terminología de Luria)

- *Cuadro clínico*: se caracteriza por un habla fluida en cuanto a articulación y estructura de las frases (sintaxis), aunque las palabras que forman las frases suelen ser incorrectas (parafasias semánticas) y en algunos casos también se producen neologismos, que impiden comprender el sentido de la frase, aunque gramaticalmente pueda ser correcta. Lo más importante es que la compresión auditiva está afectada, incluso en el caso de palabras frecuentes y familiares, siendo mayor en la comprensión de frases. La capacidad para «encontrar una palabra» adecuada para expresar algo está también afectada, de forma que la conversación puede contener circunloquios y estar bastante vacía de contenido. Un aspecto importante es que la monitorización de los errores del habla está afectada (no perciben sus errores) y el ritmo del habla se vuelve muy rápido. La lectura y la escritura pueden verse afectadas también, en función de la extensión de la lesión.
- *Anatomía*: lesiones que incluyen la porción posterior de la circunvolución temporal superior, conocido como área de Wernicke. Si la lesión se extiende hacia áreas posteriores, como la circunvolución angular, pueden producirse alteraciones de escritura y lectura.
- *Ejemplo*: «Un *poro, poro* [toro] está *presigando* [persiguiendo] a un niño o un *scurt* [scout]. Un sc... niño *scut* [scout] está junto a un *pato, ponte* [poste] de madera.» (En cursiva aparecen las parafasias fonológicas y los neologismos, seguidos entre corchetes de la palabra correcta en dicho contexto.)

Afasia de conducción (otros términos: afasia motor aferente, según la terminología de Luria)

- *Cuadro clínico*: se caracteriza por una incapacidad notable de repetir palabras o frases, aunque existe preservación de la comprensión auditiva (la comprensión puede estar afectada, pero siempre es mejor que la capacidad de repetición). La producción del habla es fluida, aunque el *output* suele estar alterado por la presencia de errores característicos, como las parafasias fonológicas (trasponiendo el orden de algunos sonidos, sustituyendo o insertando fonemas extraños), y a veces el paciente se encalla, se bloquea e intenta corregir varias veces la producción de una palabra. Esta capacidad de corrección y monitorización de su propia habla los distingue claramente de los pacientes con afasia de Wernicke. La lectura si-

(Continúa en la página siguiente)

Recuadro 19-3. Clasificación de los principales síndromes afásicos *(cont.)*

lenciosa y la escritura están preservadas, aunque la lectura en voz alta mostrará los mismos problemas en la secuenciación de fonemas que la repetición o el habla espontánea.
- *Anatomía*: lesiones más selectivas y menores que en la afasia de Wernicke, que pueden comprender la circunvolución supramarginal (compatible con la propuesta de Geschwind) y especialmente el fascículo arqueado (conexión de sustancia blanca).

Afasia anómica (otros términos: afasia nominal, según la terminología de Head)

- *Cuadro clínico*: el habla es fluida, sintácticamente correcta y bien articulada, pero durante el discurso aparece una gran dificultad para encontrar algunas palabras (anomia), afectando sobre todo a nombres, pero también a palabras con alto contenido informativo como verbos, adverbios, etc. El discurso se llena de circunloquios o sustituciones relacionadas con el concepto que se quiere expresar.
- *Anatomía*: este subtipo de afasia aparece por diversas causas y lesiones. Las lesiones más frecuentes son las de las circunvoluciones angular y temporal inferior, así como las lesiones frontales subcorticales anteriores (que conectan el área motora suplementaria con el área motora del habla y el circuito límbico). A partir de los estudios de Damasio et al., se delimitaron áreas anatómicas lesionadas en pacientes anómicos, en función de la pérdida de nombres, objetos o animales (Fig. 19-6).
- *Ejemplo*: «No hay que hacer esto en un lugar así, hay que empujarlo y hacer eso *[gestos señalando los mandos de la cocina]*. Y es lo mismo ahí debajo, también hay uno para hacer eso. Esto está... mmm, las cosas que están haciendo, ¿sabe lo que quiero decir?»

Afasia transcortical motora

- *Cuadro clínico*: afectación del habla espontánea (parecida a la afasia de Broca) pero manteniendo intacta la repetición. No pueden casi formular oraciones, aunque en algunos casos pueden nombrar correctamente dibujos simples. En estos pacientes se observa una desconexión entre la representación conceptual de las palabras y frases y el sistema motor de producción del habla.
- *Anatomía*: las lesiones suelen ser más pequeñas que las implicadas en las afasias de Broca y Wernicke, y suelen restringirse a las vías de sustancia blanca que conducen información al área de Broca o a las vías subcorticales implicadas en el inicio del habla espontánea (conectando el área suplementaria motora con el área motora del habla y el circuito límbico).

Afasia transcortical sensorial

- *Cuadro clínico*: afectación de la comprensión de palabras, pero con la repetición preservada (repetición sin comprensión, también denominada *alienación del significado de la palabra*). Tienen un habla fluida y parafásica (por lo general, sustitu-

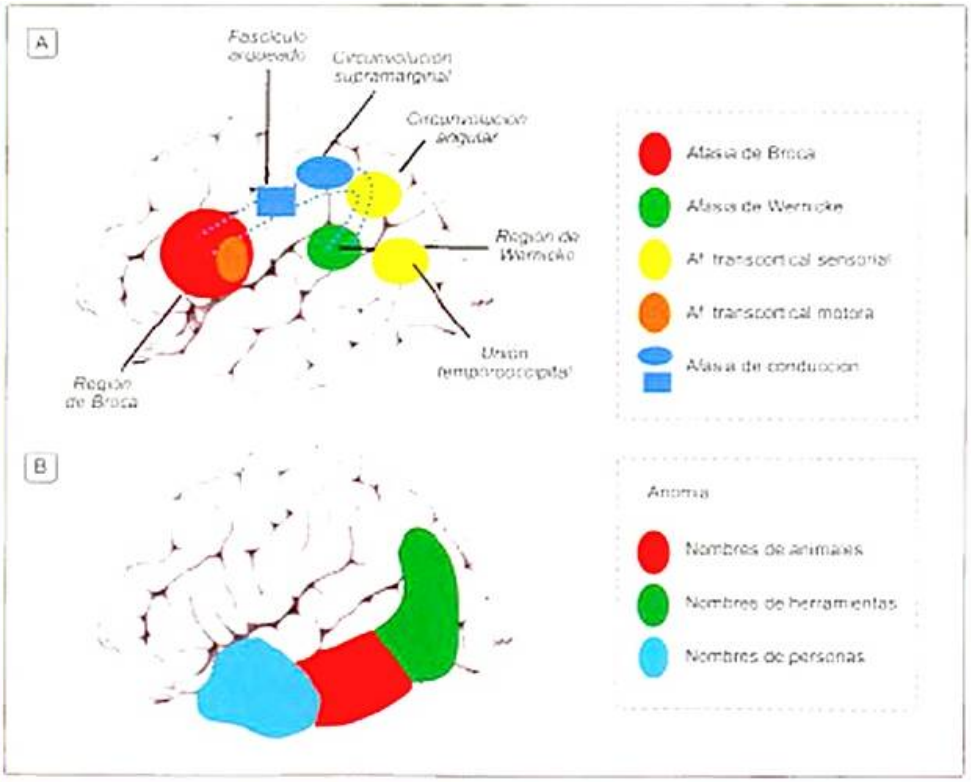


Figura 19-6. Localización de las lesiones para los síndromes afásicos más importantes **(A)** y localización sugerida de la representación del significado correspondiente a nombres de distintas categorías **(B)**.

Recuadro 19-3. Clasificación de los principales síndromes afásicos *(cont.)*

ciones semánticas), siendo su perfil parecido al de la afasia de Wernicke. No son conscientes de sus propias dificultades, presentando problemas de anomia, alexia y agrafia.
- *Anatomía:* suelen presentar lesiones en la sustancia blanca cerca de la circunvolución angular, la parte posterior final de la cisura de Silvio y la unión temporooccipital. En general, se ven afectadas vías de sustancia blanca que conectan el lóbulo parietal con el temporal.

Afasias específicas de modalidad

- **Sordera pura para las palabras.** Pérdida de la habilidad para interpretar sonidos del habla, sin pérdida de la agudeza auditiva. En su manifestación más pura, no aparecen déficits de producción oral, lectura o escritura. La lesión se suele circunscribir a lesiones bilaterales del lóbulo temporal (aunque se puede dar por lesión solamente izquierda).
- **Ceguera pura para las palabras** (lectura letra por letra; alexia sin agrafia y alexia pura). Es la pérdida de la habilidad lectora que ocurre sin afectar otras funciones del lenguaje. En algunos casos se preserva la identificación de las letras, y la palabra se puede leer letra por letra. En muchos casos obedece a una lesión en la corteza visual izquierda y el cuerpo calloso posterior. En su mayoría, el área del lenguaje posterior izquierda se encuentra desconectada del *input* visual.
- **Afasia subcortical motora (afemia).** Trastorno que afecta solamente a la articulación del habla. Los otros aspectos, como recuerdo de palabras, sintaxis, comprensión auditiva, lectura y escritura, están preservados. Se puede producir por una lesión profunda en la parte inferior de la circunvolución precentral (motora).

cados de la mayoría de las palabras en distintas lenguas. Es decir, el significado o concepto asociado a la palabra *casa* o *house*, en español e inglés, respectivamente, es el mismo mientras que su representación léxica (forma fonológica) no lo es (v. [illegible]). Por este motivo, se considera que la memoria semántica, donde se almacena la información sobre los conceptos asociados a las palabras u objetos e información del mundo general, es totalmente compartida en bilingües, que tienen en su cerebro representaciones distintas para las palabras y reglas gramaticales de sus dos lenguas. De hecho aun no se sabe exactamente cómo se representan en el cerebro los conceptos (el concepto CASA, en el ejemplo anterior), siendo ésta una de las áreas de trabajo más interesantes para los próximos años. Un aspecto curioso de esta memoria semántica es que se accede automáticamente al significado de las palabras, es decir, sin tener que iniciar el proceso de recuperación de forma explícita. Es diferente pensar en un evento propio de la memoria episódica, en este caso se busca explícitamente información sobre un episodio concreto, por ejemplo: ¿qué hice el día de mi cumpleaños? Un aspecto que se ha de tener en cuenta es que, aunque este proceso de acceso al significado de las palabras parezca automático y simple, existen ejemplos muy claros de que este subsistema puede dañarse y alterarse. En el caso de la demencia semántica, selectivamente se inicia un deterioro de este proceso, y se va perdiendo el significado o los conceptos asociados a palabras y objetos, a través de un daño progresivo en la parte anterior del lóbulo temporal izquierdo respectivamente, la circunvolución temporal inferior y medial.

Volviendo a la propuesta integradora de Hickok y Poeppel, estos autores plantean la existencia de dos circuitos interrelacionados, es decir, un modelo con doble ruta: a) la ruta o vía ventral, *del sonido al significado*, en la que las representaciones sensoriales del habla serían procesadas en la corteza auditiva primaria y secundaria de la circunvolución temporal superior (bilateral, hemisferio derecho e izquierdo, v. [illegible], áreas de Brodmann 41, 42, 22) y se conectarían con otras regiones del lóbulo temporal (especialmente, circunvolución temporal media, área de Brodmann 21 y circunvolución temporal inferior, área de Brodmann 37 y lóbulo temporal anterior) para activar las representaciones conceptuales asociadas a estas palabras y almacenadas en estas regiones temporales; b) la ruta o vía dorsal, *del sonido al habla* (producción), en la que el procesamiento del habla en las regiones de la corteza auditiva (incluida el área de Wernicke, región posterior de la circunvolución temporal superior) se proyectaría a regiones premotoras (área de Brodmann 6), motoras (área de Brodmann 4) y a la corteza frontal inferior (área de Broca, áreas de Brodmann 44, 45) a través de zonas parietales inferiores (área supramarginal y circunvolución angular) [illegible]. Este circuito dorsal sería el encargado de esta interfaz auditivoamotora y de transformar las representaciones auditivas en representaciones motoras. Esta vía dorsal permitiría repetir «no palabras», llevar a cabo tareas subléxicas que requieren una segmentación explícita del habla y sustentaría también el bucle fonológico de la memoria de trabajo, que a través de la articulación permite almacenar información fonológica. Actualmente, el área de Broca, o circunvolución frontal inferior, donde confluyen ambas vías de procesamiento, suele definirse anatómicamente como dos áreas citoarquitectónicamente distinguibles, área de Brodmann 44 (parte opercular de la circunvolución frontal inferior) y área de Brodmann 45 (parte triangular). De hecho, mientras que la parte opercular está más asociada a las regiones del circuito dorsal (y por ello, al procesamiento fonológico y sintáctico), la parte anterior triangular estaría más asociada al circuito ventral (procesamiento de aspectos más relacionados con la semántica).

Recientemente, se ha estudiado no sólo la activación diferencial de estos circuitos dorsales y ventrales en el procesamiento del lenguaje, sino también que fibras de sustancia blanca conectan estas regiones (v. Material web. Enlaces de interés. Atlas online de las vías de sustancia blanca cerebral). Utilizando la técnica de DTI, que permite reconstruir y disecionar los tascículos de sustancia blanca en el cerebro (v. [illegible]), Saur et al. han podido distinguir cómo ambos circuitos tienen conexiones de sustancia blanca diferenciables. El circuito dorsal está conectado por el fascículo arqueado, lo que respalda las ideas previamente expuestas en el modelo de

Geschwind y Lichtheim (v. fig. 17-1). Este fascículo está más desarrollado en el hemisferio izquierdo, y –en especial– las fibras del segmento largo (en rojo en fig. 17-7D) que conectan la corteza premotora frontal inferior con la región parietal inferior (áreas descritas por Geschwind) y con la circunvolución temporal superior y parte de la circunvolución temporal media. Estas fibras se arquean cerca del lóbulo parietal inferior. Es importante recordar que las lesiones en este fascículo dan lugar a la afasia de conducción (v. [redacted]).

En cambio, la conexión del sistema ventral se establece por las fibras de sustancia blanca que implican principalmente tres vías: a) el fascículo longitudinal inferior (en verde en fig. 17-7C), que conecta regiones parietotemporales superiores con zonas mediales e inferiores del lóbulo temporal; b) el fascículo frontooccipital (en rojo en fig. 17-7C), que conecta regiones occipitales y temporales inferiores con la corteza prefrontal, pasando a través de la cápsula externa, y c) el fascículo uncinado (en amarillo en fig. 17-7C), que se arquea en forma de «U» en la conexión entre la parte anterior del lóbulo temporal (muy importante en la representación semántica) y la circunvolución frontal inferior (parte triangular, área de Brodmann 45). Estas tres vías serían las encargadas de transmitir información acerca del significado de las palabras y las oraciones en el cerebro a través de las conexiones entre zonas temporoparietales y prefrontales.

Hasta aquí se ha efectuado la caracterización general del sustrato neuroanatómico involucrado en los procesos de percepción y producción del lenguaje. En los apartados que siguen se profundizará en los mecanismos que intervienen en los distintos niveles de procesamiento, desde el nivel básico preléxico, hasta los niveles léxico y sintáctico, directamente vinculados con la representación del significado, describiendo los procesos implicados y sus bases neurales, y analizando los déficits que afectan de forma específica estos distintos niveles de representación y procesamiento lingüístico.

PROCESAMIENTO DEL HABLA

Al decodificar el habla, el objetivo final es llegar a comprender un mensaje, alcanzar el significado de una pregunta o dotar de significado a un discurso partiendo de la información sonora del habla. La tarea no es trivial, a pesar de que habitualmente se realice sin sensación consciente de esfuerzo y de una forma muy eficiente y satisfactoria en términos de comunicación entre hablantes. Para entender el alcance del problema que aquí se plantea, se comenzará por describir las propiedades específicas de los estímulos de habla, su naturaleza acústica variable y los problemas que plantea su segmentación en unidades lingüísticas que darán acceso al significado. En este recorrido desde la onda sonora a la comprensión de un mensaje hablado, se empezará por analizar el primer nivel de transformación y el formato de representación alcanzado, esto es, el paso desde la información de naturaleza acústica a la representación fonológica en la que se almacenan las piezas léxicas, o unidades mínimas con significado, que, a su vez, se vinculan con las representaciones conceptuales (aspecto que se tratará de forma específica más adelante [v. Procesamiento léxico]).

En este primer nivel de procesamiento se abordarán aspectos relativos a la caracterización de las denominadas unidades subléxicas (es decir, unidades de tamaño inferior a la palabra y carentes de significado en sí mismas, como los rasgos articulatorios, los fonemas, consonánticos y vocálicos, y las sílabas), su papel como posibles unidades para el procesamiento del habla, su relevancia en etapas tempranas del desarrollo lingüístico, las bases neurales implicadas, así como algunos trastornos específicos en los que este nivel inicial de procesamiento puede estar afectado. Aunque, fundamentalmente, el análisis se plantea desde la perspectiva de la percepción del habla, no hay que olvidar la conexión existente entre percepción y producción, como se desprende de los modelos recientes comentados anteriormente y que muestran la implicación de determinadas zonas corticales motoras en el procesamiento fonológico, tanto en tareas perceptivas como productivas.

Propiedades sonoras de la señal de habla

El conocimiento de la lengua escrita, en la que las palabras están separadas por espacios en blanco, puede fácilmente enmascarar la dificultad que supone identificar estas mismas unidades en el lenguaje hablado debido a la naturaleza continua del habla. La [redacted] ilustra este fenómeno, mostrando la forma de onda de una frase formada por siete palabras («una mosca volaba cerca de la ventana») en la que se puede comprobar la ausencia de silencios o marcas que delimiten netamente cada una de las palabras. Pero la segmentación de palabras no es el único problema que se le plantea al oyente. A nivel de la palabra, los segmentos que la forman (cada uno de los elementos consonánticos y vocálicos) también se presentan con características muy distintas de las que se ven en un texto escrito como el que el lector está leyendo ahora mismo [redacted]. A diferencia de las representaciones gráficas de los sonidos del habla, los fonemas vocálicos y consonánticos, es decir, los elementos mínimos con valor contrastivo que se combinan para formar las palabras (v., en [redacted], la clasificación de los fonemas del español en función de los rasgos articulatorios), se producen de forma variable como consecuencia de la coarticulación, es decir, su producción se ve afectada por el contexto fonético, por el sonido precedente y por el que vendrá a continuación. Por ejemplo, la realización de /s/ en las palabras «rasgo» y «rastro» difiere sustancialmente ya que, a pesar de ser una consonante fricativa sorda, al ir seguida de una consonante sonora, /g/ en el primer caso, adquiere el rasgo de sonoridad que está totalmente ausente en otros contextos fonéticos, como en la segunda palabra del ejemplo. Estos cambios en la realización de los fonemas se denominan, en fonología, variaciones alofónicas. Al hablar, los elementos móviles del aparato bucofonatorio [redacted], la lengua y los labios, están continuamente modificando su posición y anticipando el gesto articulatorio correspondiente al siguiente segmento que se ha de producir, de manera que se producen dos fenómenos inevitables, la variación contextual y la transmisión en paralelo, que impiden poder considerar al fonema como una unidad simple, directa e invariable para el procesamiento del habla.

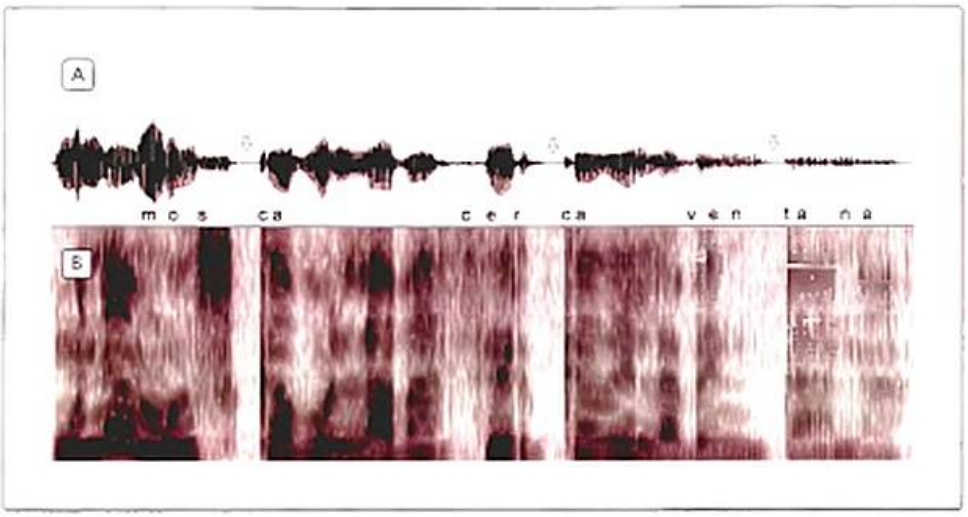


Figura 19-7. Naturaleza continua de la señal de habla. Representación de la forma de la onda u oscilograma y espectrograma de la oración «una mosca volaba cerca de la ventana» con una duración de 2.236 ms. **A)** Oscilograma: se representan los cambios de amplitud (eje vertical) a lo largo del tiempo (eje horizontal), y se muestra claramente la ausencia de separación entre palabras. Las flechas indican momentos en los que no hay señal, pero éstos no marcan inicio o final de palabras, sino que se hallan en su interior y corresponden al silencio que precede la explosión de las consonantes oclusivas sordas. **B)** Espectrograma: se representan las frecuencias en el eje vertical (escala de 0 a 5.000 Hz) y el tiempo en el eje horizontal. La intensidad se representa mediante la escala de grises. Las zonas más oscuras del espectrograma muestran las frecuencias que tienen mayor amplitud o intensidad. Se aprecian las franjas horizontales más oscuras correspondientes a las frecuencias formantes de los sonidos vocálicos. El espectrograma revela, además, diferencias claras en la naturaleza acústica de distintas categorías de sonidos consonánticos en el habla: silencio y barra vertical de explosión de las consonantes sordas, barra horizontal de sonoridad en las frecuencias graves para las consonantes sonoras (con vibración de las cuerdas vocales) y la forma ruidosa (irregular) de las consonantes fricativas.

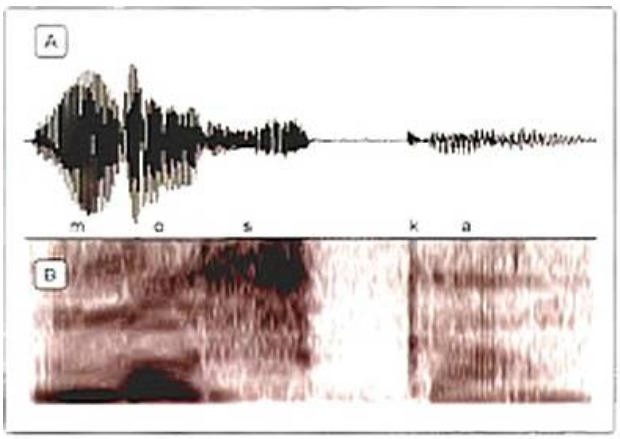


Figura 19-8. Los fonemas en el lenguaje hablado. Este gráfico muestra dos representaciones gráficas de la misma palabra, «mosca», producida aisladamente, con una duración total de 650 ms. **A)** Forma de la onda, u oscilograma, que refleja los cambios en la amplitud de la energía sonora a lo largo del tiempo. **B)** La misma palabra representada mediante un espectrograma, que muestra los cambios en la distribución de la energía acústica entre 0 y 5.000 Hz a lo largo del tiempo. En este último formato se puede apreciar la estructura formántica (bandas horizontales más oscuras) característica de las vocales en cada una de las dos sílabas de esta palabra (la información relativa a /o/ en sílaba tónica tiene mayor intensidad y aparece como más oscura que la información de /a/ en la sílaba final átona). También se observa la barra de sonoridad en las frecuencias graves correspondiente a la consonante nasal /m/ y las breves transiciones formánticas entre ésta y la vocal que le sigue. La distribución de la energía es muy distinta para la consonante fricativa /s/, más irregular y situada en las frecuencias altas, así como para la oclusiva velar sorda /k/, caracterizada por una interrupción del sonido seguida de la barra de explosión. Las diferencias en la naturaleza acústica de los distintos segmentos que forman esta palabra contrastan con la continuidad y la gradualidad de los cambios o transiciones que se pueden observar en el espectrograma, continuidad que sólo queda momentáneamente interrumpida por la naturaleza oclusiva de la consonante /k/ en el interior de dicha palabra.

Se puede comprobar fácilmente este fenómeno coarticulatorio produciendo despacio las sílabas (en este caso también palabras) «do-» y «di-»: observará que, aunque la consonante inicial /d/ parece ser la misma (se escribe igual), en realidad, la posición de los labios es muy distinta, incluso antes de ha-

Tabla 19-1. Fonemas consonánticos y vocálicos del español

	Consonantes					
	Bilabial	Labiodental	Dental	Alveolar	Palatal	Velar
Oclusivas	p b		t d			k g
Fricativas		f	θ	s		x
Africadas					tʃ	
Nasales	m			n	ɲ	
Laterales				l	ʎ	
Vibrantes				r, ɾ		
Semiconsonantes	w				j	

	Vocales		
	Anterior	Central	Posterior
Alta	i		u
Media	e		o
Baja		a	

La tabla de las consonantes permite identificar para cada una de ellas los rasgos articulatorios (rasgos subfonémicos) que las constituyen: punto de articulación (eje horizontal), modo de articulación (eje vertical) y sonoridad (en negrita). La clasificación de las vocales se basa en los dos ejes que se definen según la posición y grado de elevación de la lengua dentro de la cavidad bucal (anterior-posterior y alta-baja).

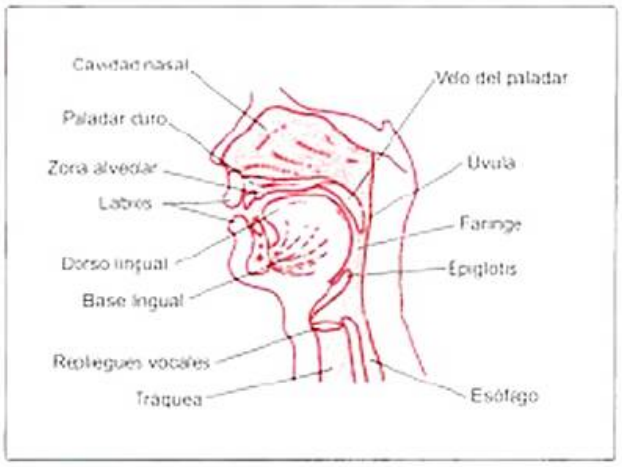


Figura 19-9. Aparato bucofonatorio. Representación esquemática de las distintas partes que constituyen el aparato fonatorio del ser humano. Destacan los repliegues vocales en la laringe, donde se producen las oscilaciones que dan lugar al sonido, y las estructuras supraglóticas, integradas por las tres grandes cavidades, faríngea, nasal y oral, así como las estructuras fijas y móviles que intervienen en la articulación. Estos dos niveles, fuente (cuerdas vocales) y filtro (cavidades supraglóticas), son los que caracterizan el mecanismo de producción del habla, de acuerdo con el modelo clásico de J. Müller, planteado en el siglo XIX y vigente en la actualidad.

ber empezado a emitir el sonido correspondiente a la vocal: en un caso hay redondeamiento de labios y en el otro, no. Acústicamente hablando, este cambio en el gesto articulatorio se refleja en un espectrograma en las denominadas transiciones formánticas, o movimientos de las frecuencias formantes, que no son más que los cambios rápidos (inferiores a 50 ms) en la distribución de la energía sonora que se producen al modificar el gesto articulatorio desde la posición de la consonante hasta la posición correspondiente a la vocal. Desde el punto de vista perceptivo, esto supone no sólo que la consonante no es exactamente idéntica en ambos casos (variación contextual), sino además que hay una influencia mutua entre ambos segmentos, de manera que la consonante contiene pistas relativas a la vocal que le sigue y, a su vez, la vocal contiene información de la consonante que la precede, sin que haya una nítida separación entre ambos segmentos (transmisión en paralelo). Ambos fenómenos impiden que se cumplan las condiciones de invarianza y linealidad que serían deseables para considerar al fonema como la unidad básica para el procesamiento del habla.

En este sentido, junto al fonema, se han planteado otras posibles unidades que intervienen en el procesamiento del habla, desde unidades menores como los rasgos articulatorios (modo, punto de articulación y sonoridad, que serían las dimensiones básicas comunes a todas las lenguas y que combinadas dan lugar a los distintos segmentos; v. Tabla 19-1), hasta unidades mayores como la sílaba. Incluso se ha defendido la posibilidad de que el procesamiento se produzca de forma directa y continua, con un análisis acústico –los cambios en el espectro de frecuencias– de la información entrante, sin necesidad de unidades discretas como los fonemas o las sílabas. Estos distintos planteamientos no hacen sino constatar la complejidad inherente al procesamiento del habla debido precisamente a su propia naturaleza variable (v. Material web, Enlaces de interés, La señal de habla). Otros fenómenos que añaden variabilidad a las producciones de habla y que el sistema perceptivo debe tratar de forma efectiva tienen que ver con las diferencias entre hablantes o, incluso para un mismo hablante (variabilidad intralocutor), con diferencias derivadas de la velocidad de producción o el énfasis, que se traducen en cambios a nivel acústico (v. Fig. 19-10). Frente al problema de la segmentación y a la presencia de un amplio intervalo de variabilidad en el habla, el oyente debe ser capaz de alcanzar una representación estable a nivel fonológico que asegure la vinculación entre forma y significado. ¿Cómo se consigue? ¿Qué elementos o mecanismos posibilitan estos procesos de segmentación y representación fonológica?

Información prosódica: papel en la segmentación del habla

Aunque las palabras no están delimitadas por pausas, el habla espontánea contiene un conjunto de pistas que son útiles para resolver el problema de la segmentación. Se trata de la información de naturaleza prosódica (ritmo, entonación y acento) que permite formar agrupaciones, unidades de tamaño menor, que facilitan el análisis.

> La prosodia se refiere a las variaciones en altura tonal, intensidad, duración y ritmo que se producen en el habla. La acentuación, las pausas, la entonación y la tasa de producción son fenómenos de naturaleza prosódica o suprasegmental que cumplen distintas funciones en el procesamiento léxico y sintáctico.

En este nivel suprasegmental, el ritmo se mueve en la dimensión temporal con cambios en la duración de distintos elementos y presencia de interrupciones; la entonación remite

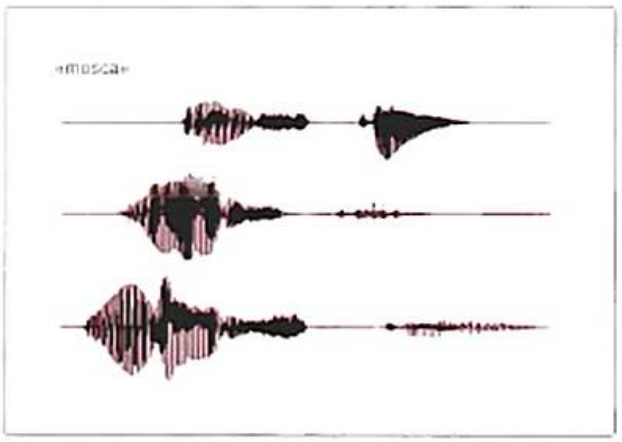


Figura 19-10. Variabilidad intralocutor. Forma de la onda de tres producciones distintas de la palabra «mosca», producida aisladamente por un mismo locutor en distintos contextos comunicativos. El oscilograma (amplitud, en el eje vertical; tiempo, en el eje horizontal) permite observar fácilmente las diferencias en intensidad y duración de los distintos segmentos que constituyen la palabra.

al ámbito de los cambios en altura tonal de la frecuencia fundamental de la voz, y el acento establece cambios en la intensidad (sonoridad) de determinados elementos dentro del habla. Estas tres dimensiones ofrecen claves que permiten acotar el lenguaje hablado y extraer unidades para un procesamiento posterior.

Fundamentalmente, la información de naturaleza prosódica delimita las frases de entonación que se hallan en el nivel superior de la jerarquía prosódica y que suelen coincidir con límites de unidades sintácticas, a la vez que una disminución de la altura tonal junto con el alargamiento vocálico sugieren un final de frase. Los bebés de 6 meses son sensibles a este tipo de información y muestran preferencia de escucha ante materiales congruentes con la información prosódica (frases con pausas que no vulneran unidades sintácticas) mucho antes de que puedan entender su significado.

Por debajo del nivel de la frase entonativa, la información prosódica también puede facilitar la identificación de unidades del tamaño de una palabra. Así por ejemplo, en lenguas denominadas de tipo acentual, como el inglés, la presencia de una sílaba acentuada suele indicar el inicio de palabra. En esta lengua, como en alemán, el patrón rítmico predominante de las palabras es el trocaico (tónica-átona o fuerte-débil), de manera que una estrategia de segmentación que tuviera en cuenta esta información sería altamente efectiva. No ocurre lo mismo para lenguas de ritmo silábico, como español, catalán o italiano, lenguas cuya unidad rítmica de procesamiento es la sílaba y en las que la asignación de acento sigue otro tipo de reglas y es de tipo variable. En estos casos, la segmentación debe guiarse por otros parámetros, ya que la presencia de una sílaba acentuada no siempre es garantía de un límite de palabra. ¿Qué información puede ser útil en estos casos? La información fonotáctica, relativa a las estructuras y combinaciones de sonidos dentro de las unidades silábicas, puede ser la clave. Determinadas lenguas permiten sílabas con combinaciones de consonantes en posición inicial o final que en otras lenguas no son aceptables. Mientras que en italiano la secuencia /st/ inicial de sílaba es posible, en español esta secuencia vulnera la regularidad fonotáctica que permite únicamente inicios silábicos formados por una consonante simple o un grupo formado por una secuencia tipo oclusiva (o fricativa) + líquida. Así, grupos /tr/ o /fl/ son posibles, pero la secuencia /st/ no lo es, de manera que ante una secuencia de este tipo es seguro que no se está ante un inicio de palabra. En el desarrollo, la adquisición del conocimiento fonotáctico tiene lugar tempranamente, antes del final del primer año de vida, muy relacionada con los primeros pasos en la habilidad para segmentar palabras.

Además de su importancia en etapas iniciales del desarrollo del lenguaje y su utilidad en relación con la segmentación del habla, la información prosódica o suprasegmental también sirve para transmitir elementos de significado a nivel de la frase. En este sentido, la curva melódica específica de un enunciado permite interpretar si se trata de una afirmación, una pregunta o una exclamación; el uso del acento tónico sirve para señalar el foco de la frase, especialmente cuando se introduce información nueva y su combinación con cambios en altura tonal son indicadores de énfasis o información que se desea contrastar.

Percepción categórica

Retomando el fenómeno de la variabilidad a nivel de los segmentos del habla, puede considerarse que una tarea fundamental para el aprendiz del lenguaje es llegar a distinguir aquellas variaciones que son relevantes para una determinada lengua (producen un cambio de significado de la palabra) de las que no lo son y, a la vez, agrupar adecuadamente todos aquellos sonidos (alófonos), que a pesar de ser distintos acústicamente, conforman las correspondientes categorías contrastivas de la lengua (categorías fonémicas o fonológicas). La habilidad para percibir de forma categórica los sonidos del habla se ha considerado durante mucho tiempo como una habilidad específica de los seres humanos para el procesamiento del lenguaje y con carácter innato, de acuerdo con la propuesta de la teoría motora de la percepción del habla planteada por A. Liberman. La especificidad para el lenguaje se ha visto discutida sobre la base de los resultados de investigaciones que han observado el fenómeno categórico con sonidos del habla en especies animales que carecen de habla (como las chinchillas, p. ej., en los estudios pioneros de P. Kuhl), así como en otro tipo de investigaciones que extienden el fenómeno categórico a estímulos auditivos no lingüísticos sino de naturaleza musical (intervalos, acordes).

Aun teniendo en cuenta estas consideraciones, es indiscutible que el ser humano percibe categóricamente los sonidos del habla, o dicho de otra manera, percibe discontinuidades entre elementos que, desde el punto de vista acústico, están formando un continuo. Se verá un ejemplo de esta afirmación. Puede crearse en el laboratorio un continuo de estímulos manipulando exclusivamente una dimensión acústica de forma gradual, con incrementos regulares del tiempo de inicio de la vocalización (TIV), empezando por /ba/ y acabando por /pa/. Incrementos del orden de 10 ms en el TIV pueden permitir crear un continuo de 10 estímulos, empezando con valores negativos de −35 ms y acabando con un TIV positivo de +55 ms. Si se utiliza este material en un estudio clásico de percepción categórica con dos tareas implicadas, identificación y discriminación, se observará que en el estímulo con TIV +15 ms se produce un cambio en la identificación (se deja de oír /ba/ y se empieza a oír /pa/), y en la tarea de discriminación, esta sólo es posible cuando se comparan estímulos que se han identificado como sonidos distintos, no para aquellos ejemplares que a pesar de ser acústicamente distintos, se han identificado como una misma consonante (p. ej., 10 vs. 15). La discontinuidad percibida difícilmente se puede atribuir a un factor estrictamente acústico o auditivo, ya que con este mismo material, hablantes de una lengua como el inglés mostrarían el mismo efecto de discontinuidad pero ubicarían la frontera entre categorías en otro punto del continuo (concretamente, más allá del estímulo +15 ms). Este resultado lleva a considerar el papel de la experiencia en el establecimiento de los contrastes relevantes para la lengua materna.

Desarrollo, exposición lingüística y reajustes perceptivos

Se considera que la sensibilidad ante contrastes fonéticos es bastante amplia en los inicios del desarrollo. Distintas in-

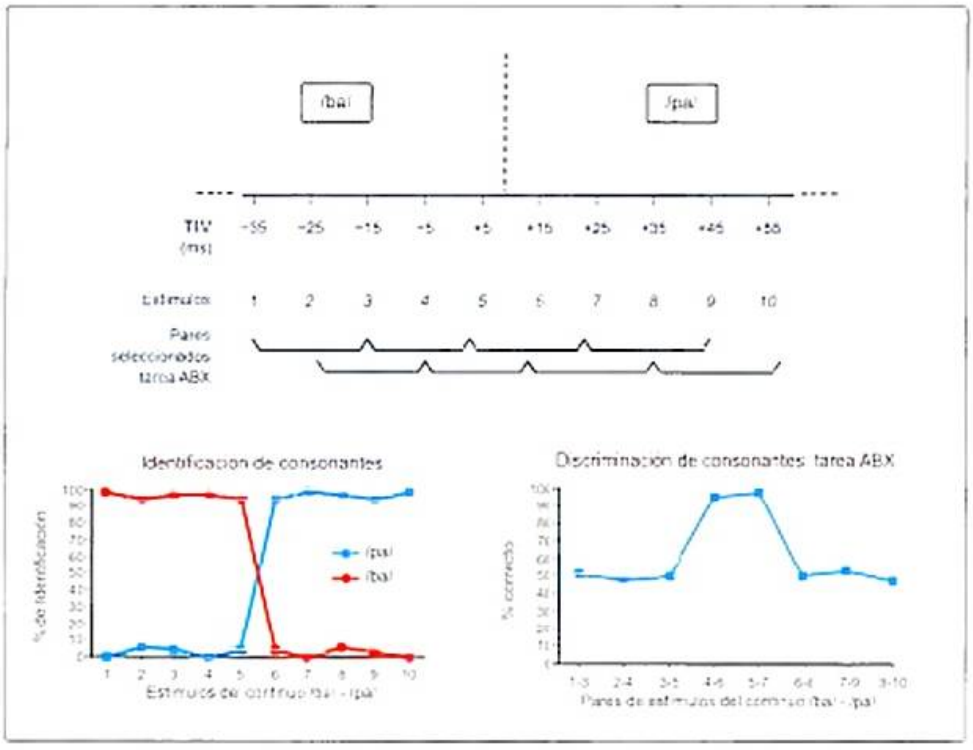


Figura 19-11. Percepción categórica de los sonidos del habla. El esquema superior representa el continuo formado por 10 estímulos que difieren en función de la dimensión de sonoridad (TIV, o tiempo de inicio de la vocalización, es decir, la diferencia temporal entre el inicio de la vibración de las cuerdas vocales y la salida del aire al exterior, que puede tener valores positivos o negativos). Estos 10 estímulos se utilizan en dos tareas clásicas para estudiar la percepción categórica de los sonidos del habla. En la tarea de identificación, los individuos deben indicar qué consonante perciben, y en la tarea de discriminación (en este ejemplo, la tarea ABX), los participante escuchan dos estímulos acústicamente distintos (los pares señalados), seguidos de un tercer estímulo (X) sobre el que deben decidir si es igual al primero (A) o al segundo (B). En la tarea de identificación, la percepción se considera categórica si se observa un cambio abrupto o discontinuidad en las respuestas de identificación de los estímulos. Este cambio permite establecer la ubicación de la frontera categórica entre los estímulos que forman el continuo. En la tarea de discriminación, esta sólo es posible cuando los pares AB presentados corresponden a estímulos que pertenecen a categorías distintas. En las restantes presentaciones las respuestas se sitúan en torno al azar.

vestigaciones, encabezadas por el estudio pionero llevado a cabo por P. Eimas et al. en 1971, en el que por primera vez se obtuvo evidencia de percepción categórica en bebés de 1 y 4 meses ante estímulos /ba/ - /pa/ formando un continuo, han mostrado una gran capacidad para discriminar contrastes consonánticos en los primeros meses de vida, incluso para aquellos que no forman parte de la lengua materna. Esta capacidad inicial se modifica gradualmente y queda restringida a los contrastes presentes en la lengua de exposición a finales del primer año de vida. Las investigaciones de J. Werker en la Universidad British Columbia en Vancouver mostraron por primera vez esta sintonización de las capacidades perceptivas del bebé, observando cambios significativos en la capacidad para discriminar consonantes de lenguas no familiares en torno a los 10-12 meses. También para las vocales se han observado estos reajustes, aunque en este caso parecen tener lugar algunos meses antes, a los 6-8 meses de edad. La diferencia en el curso temporal de estos procesos no es sorprendente si se tiene en cuenta la distinta naturaleza de estos dos tipos de segmentos. Las categorías vocálicas reflejan una estructura interna a partir de los 6 meses, organizada en torno a unos elementos centrales, prototípicos, que corresponden a los ejemplares más frecuentemente escuchados. Estos núcleos de las categorías vocálicas actúan como imanes perceptivos, de acuerdo con la teoría del imán de la lengua materna (*Native Language Magnet*, NLM) propuesta por P. Kuhl y, como consecuencia, el oyente pierde sensibilidad para diferenciar entre el prototipo y vocales muy cercanas a este. Para un mismo bebé, el fenómeno aparece en el caso de categorías de la lengua materna, pero no así en categorías no nativas, como un claro ejemplo de adaptación a las propiedades de la lengua de exposición. Este ajuste perceptivo es claramente útil si se considera que la naturaleza más continua y menos categórica de las vocales podría hacer que la persona respondiese a pequeños cambios vocálicos irrelevantes desde el punto de vista contrastivo. Para las consonantes esta caracterización no resulta igualmente idónea, en parte probablemente por sus propias características sonoras (sonidos por lo general más breves, que representan cambios rápidos en la distribución de la energía sonora), y pocas veces se ha abordado el estudio específico de la organización interna de las categorías consonánticas.

> En líneas generales, puede afirmarse que a lo largo del primer año de vida, la percepción de vocales y consonantes se ve modificada para ajustarse a las características organizativas de estos sonidos en la lengua materna. Un mecanismo de aprendizaje de base estadística parece ser suficiente para poder explicar estos reajustes, que reflejan la frecuencia y la distribución específicas de los sonidos en la lengua a la que se está expuesto.

¿Qué ocurre en el adulto cuando empieza a aprender una segunda lengua? ¿Los procesos y reajustes perceptivos se producen de la misma manera? ¿Se incorporan fácilmente las nuevas categorías fonémicas simplemente mediante exposición a la lengua? La respuesta a estas cuestiones no es simple,

Recuadro 19-4. Medidas del potencial de disparidad reflejan los procesos de reorganización perceptiva en el primer año de vida

El potencial de disparidad (MMN) se ha utilizado para evaluar el periodo de adquisición de las categorías fonéticas específicas de la lengua en bebés (v. Figs. 19-2 y 19-3). La experiencia lingüística modifica gradualmente la capacidad para discriminar sonidos y ésta se ajusta a los contrastes propios de la lengua materna. Un grupo de investigadores finlandeses (Cheour et al., 1998) comprobaron, utilizando el MMN, que los niños finlandeses de 6 meses mostraban un MMN ante una vocal propia del estonio (lengua no familiar) similar al observado ante una vocal finlandesa. En cambio, cuando los mismos niños fueron evaluados a los 12 meses de edad, habiendo concluido el periodo de reorganización perceptiva, el patrón varió notablemente, siendo la amplitud del MMN mucho mayor en el caso de la vocal finlandesa. Con la misma prueba, pero esta vez realizada en un grupo de control de niños de 12 meses nacidos en Estonia, se obtuvo el patrón inverso de resultados. A esta edad la respuesta difería en función de que el estímulo contrastivo perteneciera o no a la lengua materna. La distancia acústica entre la vocal utilizada como estímulo estándar y la vocal de contraste no parecía desempeñar un papel determinante, sólo era relevante el hecho de que la vocal perteneciera o no a la lengua de adquisición. La respuesta cerebral en este caso corrobora los resultados obtenidos en los experimentos conductuales que muestran los cambios perceptivos que tienen lugar en el primer año de vida.

Recuadro 19-5. Límites en el aprendizaje de la fonología de una segunda lengua en la edad adulta

El grupo de investigación liderado por P. K. Kuhl ha desarrollado un modelo para explicar los efectos de la experiencia lingüística en el cerebro y cómo se ve afectada la capacidad para aprender los aspectos fonético-fonológicos de una segunda lengua en el adulto. La teoría NLM (propuesta por P. K. Kuhl [2004] y su modelo NLNC *(Native Language Neural Commitment)* sugieren que la exposición y el aprendizaje de la lengua materna determinan cambios en el tejido neural y en los circuitos que intervienen en el procesamiento del lenguaje. Estos circuitos quedarían «comprometidos» al ajustarse a las propiedades características del habla en la lengua materna, y esto tendría consecuencias en dos sentidos: por un lado, a partir de los patrones fonéticos aprendidos inicialmente, se reforzaría la detección de patrones de orden superior en el lenguaje (morfemas, palabras), facilitando el progreso en la adquisición de la lengua nativa, pero, por otro lado, quedaría reducida la sensibilidad hacia patrones fonéticos alternativos, como los necesarios para el aprendizaje efectivo de la fonología de una segunda lengua. Un amplio número de estudios con aprendices adultos de una segunda lengua dan soporte a esta predicción, mostrando una cierta interferencia entre el conocimiento adquirido en la lengua materna y el aprendizaje fonético de una segunda lengua. Un caso prototípico es el de las dificultades del hablante japonés (lengua materna) para producir el contraste fonológico /r/-/l/ cuando está aprendiendo inglés o español. La distinta forma en la que se categorizan las consonantes líquidas en estas lenguas dificulta su adquisición en el contexto de aprendizaje de una segunda lengua. Estudios como los desarrollados por P. Iverson con hablantes de distintas lenguas muestran que las claves acústicas utilizadas para percibir y categorizar los sonidos del habla pueden ser distintas según la lengua, de manera que cuando se aplican en el aprendizaje de una segunda lengua pueden no resultar adecuadas, impidiendo alcanzar una correcta categorización. En edades tempranas del desarrollo del lenguaje, el sistema estaría menos comprometido, los circuitos estarían menos consolidados y habría una menor dificultad para adquirir los componentes fonético-fonológicos de una segunda lengua.

porque hay un amplio número de factores que pueden cumplir un papel importante. En líneas generales, se puede hablar de ciertos límites a la incorporación de los fonemas relativos a una segunda lengua, en función de la edad de adquisición (noción de periodo crítico), así como del grado de correspondencia entre las categorías fonológicas de la lengua materna y las de la segunda lengua (Recuadro 19-5). Estas limitaciones revelan los límites de la plasticidad cerebral para incorporar aprendizajes nuevos de naturaleza fonético-fonológica una vez consolidado el aprendizaje de la primera lengua.

Neuroanatomía funcional de la percepción del habla

Llegados a este punto y tras analizar los problemas inherentes a la señal de habla como punto de partida para construir representaciones fonológicas estables del léxico, se considerarán las bases neuroanatómicas relacionadas con el procesamiento del habla. A pesar del amplio número de investigaciones realizadas sobre esta cuestión, no hay todavía una respuesta totalmente unánime sobre las áreas y circuitos implicados, que parecen variar en función del tipo de tareas utilizadas para evaluar este tipo de procesamiento, en especial si se considera que hay tareas planteadas para analizar el procesamiento de unidades subléxicas (percepción categórica, discriminación de sílabas, etc.) y tareas más directamente relacionadas con el análisis del habla ligado al reconocimiento léxico.

En términos generales, y siguiendo el modelo de doble ruta definido anteriormente, cuando se percibe algún tipo de sonido, se produce activación en el circuito dorsal, que interviene en tareas de percepción del habla de más bajo nivel (discriminación fonética), a la vez que esta percepción tendría una función específica audiomotora, al permitir la vinculación entre la información sonora y su representación articulatoria. En particular, la percepción auditiva de sonidos simples (p. ej., tonos) activa la corteza auditiva primaria (circunvoluciones de Heschl localizadas en el plano supratemporal en ambos hemisferios), pero ante sonidos complejos, como el habla o la música, se activan además áreas secundarias auditivas (áreas alrededor de las circunvoluciones de Heschl y que alcanzan la circunvolución temporal superior, áreas de Brodmann 42, 22). En un nivel básico de procesamiento la activación se observa de forma bastante

equilibrada en ambos hemisferios cerebrales, es decir, en el procesamiento del habla la activación estaría mucho más distribuida bilateralmente, involucrando áreas superiores de los lóbulos temporales cercanas a la cisura temporal superior. Esto es especialmente evidente cuando los materiales utilizados limitan la presencia de procesos lingüísticos de más alto nivel. A medida que aumenta la necesidad de extraer un significado, las áreas involucradas están cada vez más lateralizadas.

Las investigaciones de S. K. Scott et al. han permitido abordar esta cuestión con materiales diseñados para poder separar el procesamiento puramente acústico del habla y el procesamiento lingüístico que implica la extracción del significado. Utilizando frases en las que se manipuló la información espectrográfica, presentándola normalmente o de forma invertida (invirtiendo la escala de frecuencias), dispusieron de un material complejo, con las propiedades acústicas del lenguaje, pero que en un caso era inteligible y en el otro no. En su trabajo observaron que con ambos tipos de material el surco temporal superior se activaba por igual y de forma bilateral, mientras que la activación se extendía a áreas más anteriores y ventrales del lóbulo temporal izquierdo, incluyendo la circunvolución temporal superior, sólo en el caso del material no manipulado, es decir, cuando se podía procesar el significado de las oraciones. En definitiva, si se podía integrar el significado de las oraciones, se observaba también activación de la vía ventral del modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel.

> En resumen, existen pocas dudas acerca de la relevancia de la circunvolución temporal superior para el procesamiento y la representación de la información fonológica del habla.

Aparte de estas zonas, al analizar tareas de bajo nivel dentro del procesamiento del habla, como las que miden la respuesta ante la presentación de sonidos o las que analizan las activaciones en tareas de identificación o discriminación de sílabas, se ha observado activación lateralizada también en la zona inferior del lóbulo frontal (comprendiendo regiones de la ruta dorsal). Este tipo de activación se explica, probablemente, por las demandas de control ejecutivo y memoria operativa necesarias para responder a tareas de discriminación que exigen mantener activada la información de habla para llevar a cabo la comparación antes de poder dar una respuesta.

Un aspecto que debe considerarse es la lateralización de estos procesos en los que está implicada la vía dorsal en la percepción del habla, es decir, en qué medida algunos procesos son más o menos selectivos del hemisferio izquierdo, que se supone es dominante en el procesamiento lingüístico (v. cap. 18). De hecho, el modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel plantea que las diferencias interhemisféricas o asimetrías se relacionan con la distinta resolución temporal de algunos de los procesos que intervienen en la percepción del habla. Ya se ha mencionado (v. Propiedades sonoras de la señal de habla) que en el nivel subléxico pueden identificarse unidades de distinto tamaño (rasgos, segmentos y sílabas); por lo tanto, parece admisible la hipótesis de un modelo de procesamiento que trabaje simultáneamente extrayendo información sobre la base de distintas escalas temporales. Hay información que se produce muy rápidamente en el tiempo y que requiere ventanas de análisis temporales muy breves, no superiores a los 50 ms, por ejemplo, la identificación de elementos consonánticos o del orden de segmentos en el interior de una palabra; asimismo, hay otro tipo de información, como la suprasegmental, que se debe analizar con una ventana superior de análisis, del orden de 200-300 ms y que es necesaria para acceder a información relativa a límites silábicos, patrones de acentuación e información prosódica relativa a la interpretación de las oraciones. La propuesta plantea un procesamiento paralelo sobre estos dos tipos de información, con el hemisferio derecho más especializado en el análisis e integración de información en una escala temporal mayor (p. ej., prosodia) y el hemisferio izquierdo trabajando con una escala temporal menor (discriminación de segmentos específicos de las palabras), aunque quizá no de forma especializada (los mecanismos para integrar información en ventanas breves de análisis podrían estar funcionando de forma bilateral, según la propuesta de Hickok y Poeppel). Es interesante señalar que esta hipótesis retoma, aunque sólo de modo parcial, propuestas anteriores relativas a un procesamiento asimétrico de la información de habla en cada uno de los hemisferios, desarrolladas por R. Ivry y L. Robertson, así como por R. Zatorre. Se trata de una hipótesis, y no todas las evidencias disponibles se adecuan perfectamente al modelo, aunque un amplio número de datos procedentes de pacientes con distinto tipo de lesiones cerebrales parecen avalarla: lesiones unilaterales afectan en menor medida el reconocimiento léxico que las lesiones bilaterales y, en determinadas lesiones del hemisferio izquierdo tanto la respuesta a tareas de discriminación de sonidos del habla como las habilidades de producción pueden verse seriamente afectadas. Indudablemente, se trata de una buena aproximación para tratar de comprender mejor los múltiples y complejos fenómenos relativos a la percepción y al procesamiento del habla.

Precisamente, una de las afecciones en la que más netamente parecen estar afectados los niveles más básicos del procesamiento del habla que impiden alcanzar el reconocimiento léxico es la denominada sordera pura para las palabras (v. [illegible] 19-3). Se considera que ésta es una forma de agnosia auditiva en la que la capacidad del paciente para entender lenguaje presentado auditivamente se ve seriamente afectada. Los pacientes con esta afectación presentan generalmente lesiones bilaterales en zonas superiores de los lóbulos temporales que impiden entender el significado de las palabras, a pesar de poder percibir otro tipo de sonidos adecuadamente (no hay sordera sensorial) y poder procesar otros aspectos del lenguaje de forma adecuada. En las afasias unilaterales, en cambio, y en concreto en aquellas en las que se observa un claro déficit en la comprensión del lenguaje (p. ej., en la afasia de Wernicke y en la afasia sensorial transcortical), no parece haber problemas sistemáticos a nivel de la percepción del habla que justifiquen las dificultades de comprensión.

¡ En líneas generales, de forma similar a los datos proporcionados por S. Blumstein relativos al rendimiento de distintos subtipos de pacientes afásicos en tareas de percepción categórica, la percepción del habla no parece estar afectada gravemente en estos pacientes y, si lo está, no parece estar restringida a un subtipo específico de afasia. Se infiere, por lo tanto, que estas tareas pueden resolverse, con mayor o menor éxito, mediante la participación del hemisferio derecho, intacto en este tipo de afectaciones. Sería otra evidencia a favor de una participación bilateral en este tipo de procesamiento, o al menos, indicativa de que ambos hemisferios dispondrían de una posible vía para el procesamiento del habla.

PROCESAMIENTO LÉXICO

Como ya se ha mencionado, la finalidad última del procesamiento del habla es extraer las palabras que la componen y acceder a su significado. Las palabras son unidades lingüísticas como los morfemas o los fonemas. Lo que distingue a las palabras de las otras unidades, según Crystal (1997), es que constituyen la unidad lingüística más pequeña que puede considerarse un enunciado en sí misma: nadie producirá «endo» aisladamente, pero sí «agua», por ejemplo. Las palabras conocidas por un hablante se almacenan en un diccionario mental denominado léxico (Recuadro 19-6). El léxico supone una puerta de acceso a toda la información almacenada sobre esta palabra: los sonidos que la forman (fonología), los grafemas que componen su forma escrita, la información gramática que permite usarla de modo adecuado en frases, y su significado, del que se hablará más adelante.

Recuadro 19-6. ¿Cuántos léxicos?

Algunos autores, basándose en datos obtenidos a partir de pacientes neuropsicológicos, proponen la existencia de dos léxicos: un léxico fonológico, empleado para procesar palabras en formato oral, y otro ortográfico, al que se accedería cuando procesamos lenguaje escrito. Así, por ejemplo, ante un dibujo de una tortuga, R. C. M., una paciente descrita por Hillis et al. en 1999, escribió «serpiente», pero cuando pudo dar la respuesta oralmente la denominó de forma correcta, indicando un problema en el momento de transformar un significado en la correspondiente palabra escrita. Algunos autores han diferenciado también entre los léxicos fonológico y ortográfico de entrada –usados para comprender– y los de salida –empleados para producir la palabra correspondiente al significado que se quiere transmitir. Siguiendo con el ejemplo anterior, en una tarea de asociación palabra escrita-dibujo R. C. M. rechazó que «serpiente» fuera el nombre correspondiente al dibujo de tortuga. Sin embargo, esta última hipótesis es más controvertida, pues los patrones de disociación obtenidos con los pacientes podrían explicarse también postulando dos vías de entrada distintas a un mismo léxico y suponiendo que sólo una de ellas ha resultado dañada.

La capacidad del léxico varía mucho entre personas, aunque se estima que en general se situaría entre las 15.000 y las 150.000 palabras. A pesar de disponer de este elevado número de palabras, una persona es capaz de producir o reconocer unas tres palabras por segundo sin aparente dificultad, lo que sugiere que el léxico posee algún tipo de organización que facilita el acceso a la información que contiene. En este sentido, se lo compara con una gran red, en la cual las palabras que comparten algunas propiedades están conectadas entre sí. Algunas de las evidencias que apoyan esta visión se han obtenido a partir de experimentos que utilizaron la facilitación (*priming*) semántica en una tarea de decisión léxica. En dichos experimentos se presentan listas de palabras y seudopalabras (p. ej., «truspi») mezcladas, y los participantes deben decidir si la secuencia de grafemas que se les presenta constituye una palabra real en su idioma. En el paradigma de facilitación semántica se manipula la relación entre las palabras que se presentan consecutivamente. El resultado habitual es que los participantes son más rápidos y cometen menos errores cuando la palabra que deben juzgar ha sido precedida por otra palabra relacionada semánticamente, es decir, juzgan mejor que «oveja» es una palabra, si acaban de decidir que «vaca» también lo es.

Además de estar organizadas, se sabe que las palabras difieren en algunas características que hacen que sean más o menos accesibles. Así por ejemplo, las palabras que la persona usa con mayor frecuencia o las que adquirió más tempranamente son más fáciles de recuperar: se ha propuesto que esto se debe bien a que cada vez que se usan estas palabras sus conexiones se refuerzan, bien a que el umbral de activación necesario para seleccionar dicha palabra disminuye. Otras variables que facilitan el acceso a la información de la palabra son la familiaridad que cada hablante tiene con ella y la concreción: las palabras concretas e imaginables se recuperan y reconocen más rápidamente que las abstractas.

Reconocimiento léxico: de los sonidos a la palabra

Se denomina *acceso léxico* el proceso por el cual se relaciona la información acústica percibida (o visual, en caso de la escritura) con una palabra almacenada en el léxico, de modo que después la persona puede acceder a todas las propiedades de dicha palabra. Ya se ha mencionado que el habla posee dos particularidades que dificultarán este proceso. Por un lado, y a diferencia del medio escrito, el habla es secuencial, transitoria, y no permite volver atrás para revisar lo oído. Por otro lado, la coarticulación de los fonemas hace que el habla sea continua y no haya pausas entre palabras que faciliten su identificación.

No hay unanimidad en la consideración de qué tipo de información perceptiva se utiliza para reconocer la palabra. También se han mencionado los problemas que comporta considerar el fonema como unidad de procesamiento, debido a que la realización física de esta unidad es muy variable a través de hablantes y contextos. Además, algunos autores relacionan la conciencia fonológica y –más concretamente– la capacidad de identificar los fonemas que conforman una palabra con la adquisición de la lectoescritura. Por estos motivos, otros autores consideran que una unidad más natural de segmentación sería la sílaba, mientras que un tercer grupo de autores proponen usar otro tipo de pistas acústicas, como el

patrón de acento. Una propuesta que intenta aunar las anteriores es que el sistema de reconocimiento de palabras usará la información perceptiva más saliente, y ésta puede depender del tipo de lengua: en el francés, por ejemplo, las sílabas serán más relevantes, mientras que en lenguas como el inglés, el patrón de acento será de más ayuda. En cualquier caso, esta información acústica se compara con las formas de las palabras almacenadas a fin de seleccionar aquella que coincida en mayor grado con lo oído.

Todos los modelos de reconocimiento léxico actual coinciden en que existe una competición entre las palabras fonológicamente similares.

Uno de los modelos más importantes es el modelo de cohorte desarrollado por Marslen-Wilson y colaboradores. Dicho modelo afirma que el inicio de la palabra activa una lista –o cohorte– de palabras que comparten dicho inicio, y que a medida que se avanza en la palabra y se percibe más información, dicha lista va reduciéndose, descartando aquellas palabras que ya no coinciden con la información acústica. Este proceso continúa hasta llegar al punto de unicidad, es decir, al momento en que la información acústica disponible es compatible sólo con una de las palabras almacenadas en el léxico y, por lo tanto, se puede identificar la palabra que se está oyendo. Imagínese, por ejemplo, que se oye /p/, inicialmente se activarán una gran cantidad de palabras candidatas que tienen dicho fonema en su posición inicial. A medida que la señal auditiva llega a los oídos se va obteniendo más información (/pu/, /pul/), que permite restringir considerablemente el número de candidatos a palabras como «pulmón», «pulso» o «pulsera». En el momento en que el sistema procese el fonema /m/, sólo la palabra «pulmón» (y sus derivadas) encajará con toda la información auditiva disponible, de modo que será seleccionada y se podrá acceder a su significado o a su categoría sintáctica.

Diversos estudios han mostrado que los candidatos iniciales no son completamente equivalentes: aquellas palabras menos frecuentes en la lengua están menos activadas, con lo que es más difícil que sean seleccionadas. Igualmente, se ha debatido durante mucho tiempo sobre el papel del contexto. A menudo las palabras no se presentan aisladas, sino dentro de una frase: imagínese que se escucha /pul/ en una conversación sobre enfermedades respiratorias. ¿Es posible ignorar dicho contexto, y que todas las palabras (p. ej., «pulga», «pulmón», «pulcro», «pulidora», «pulpo») por muy incoherentes que sean, se consideren igualmente? Actualmente existe la visión unánime de que el contexto es tenido en cuenta al procesar la palabra, pero las divergencias surgen al plantear en qué momento sucede esto. Las versiones más recientes del modelo de cohorte concluyen que el contexto desempeña un papel tardío, y que al principio se activa la cohorte únicamente en función de la coincidencia fonológica entre la información auditiva y los candidatos almacenados. Sólo posteriormente, cuando se intente integrar la palabra seleccionada en su frase, el contexto desempeñará algún papel, permitiendo descartar la opción elegida si no tiene sentido en ese contexto, y recomenzar el proceso (Gaskell & Marslen-Wilson, 1997). Sin embargo, otros autores consideran que el papel del contexto es mucho más temprano y, por ejemplo, la parte inicial de una frase puede permitir anticipar cuál es la palabra que seguirá a continuación (Van Petten & Luka, 2012), relativa al procesamiento léxico y semántico y el componente N400, y también (Kutas & Federmeier, 2011). Una posible explicación para la divergencia de opiniones puede ser el tipo de material empleado por unos y otros autores: mientras que aquellos que proponen una visión más serial del acceso al

Recuadro 19-7. ¿Qué sucede cuando en el entorno se habla más de una lengua?

Diversos experimentos sugieren que, aunque los bilingües son sensibles a pequeñas diferencias que hacen que los fonemas en ambas lenguas no suenen exactamente igual, la información subléxica activa todas las palabras que la contienen en cualquiera de las lenguas. Habría, por lo tanto, una primera activación general: esto explica, por ejemplo, los datos que muestran que los homófonos –palabras con idéntica forma pero distinto significado– entre lenguas, como «cama» en castellano (que significa «pierna» en catalán), activan la palabra correspondiente en cada lengua, y se produce una competición entre los dos significados. Tras esta primera fase de activación general, aspectos semánticos y sintácticos, como la información contenida en la frase previa a la palabra que se está identificando, pueden modular esta activación.

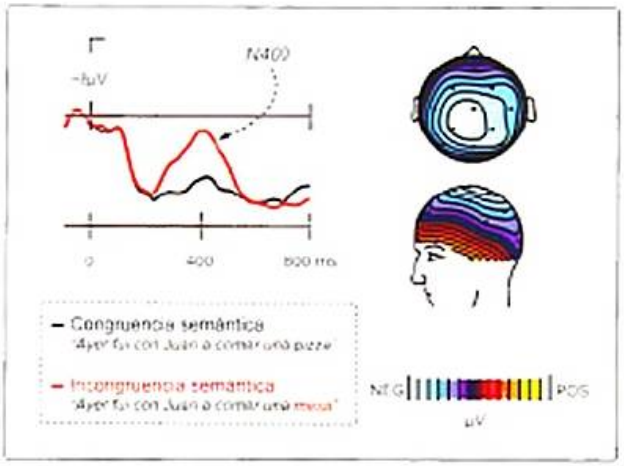


Figura 19-12. Ejemplo de potencial evocado (componente N400) desencadenado ante la última palabra de la oración presentada. Cuando la última palabra supone una incongruencia semántica, se genera una negatividad después de la presentación visual de la palabra, que empieza aproximadamente a los 250-300 ms y alcanza su pico alrededor de los 400 ms, en comparación con la condición de congruencia semántica. A la derecha se muestra la representación topográfica de esta negatividad. Se obtiene a partir de la resta del potencial entre la condición incongruente menos la congruente en cada uno de los electrodos registrados, y de esta manera se puede interpretar el mapa topográfico que genera la incongruencia semántica. Clásicamente, y como en este ejemplo, el componente N400 tiene una representación parietal central, ligeramente orientada hacia el hemisferio derecho. Al ser potenciales evocados, conocer exactamente las áreas del cerebro que originan esta representación topográfica es difícil por la poca resolución espacial de la señal electroencefalográfica. NEG: negatividad; POS: positividad.

Recuadro 19-8. Procesamiento léxico y semántico y componente N400

Kutas y Hillyard descubrieron en 1980 un componente negativo de los potenciales evocados, localizado alrededor de 400 ms tras la presentación de la palabra, que mostraba mayor amplitud cuando dicha palabra no era congruente con el significado de la frase que se acababa de leer (p. ej.: «cada día desayuno una taza de café con piedras»). Nuevos estudios indicaron que este componente se manifiesta también cuando la frase se presenta auditivamente o ante estímulos consistentes en dibujos. Más tarde se demostró que ante dos palabras igualmente incongruentes con el contexto, una de la misma categoría semántica que la palabra esperable y otra de distinta, la amplitud de N400 es menor en el primer caso. Además de estar modulado por aspectos semánticos, el componente N400 también parece estar modulado por cuestiones léxicas, incluso en listas de palabras aisladas. Así, por ejemplo, su amplitud es menor en el caso de palabras más frecuentes, o de palabras que han aparecido anteriormente. ¿Qué puede concluirse de las situaciones anteriormente descritas? Parecería que al estar comprendiendo el lenguaje, la persona utiliza toda la información disponible en ese momento, e incluso intenta anticiparse a la que llegará, recuperando información de la memoria a largo término. Cuando la siguiente palabra es la esperada o forma parte de su misma categoría, no le cuesta procesarla. Por el contrario, cuando no es congruente, se produce un problema de integración, el procesamiento es más difícil y ello se traduce en una mayor amplitud del componente N400 (Fig. 19-12). Dicho aumento de la amplitud se da también en palabras de baja frecuencia, porque –como ya se mencionó– éstas son más difíciles de recuperar del léxico mental.

léxico han empleado listas de palabras o frases neutras, los que abogan por una función temprana del contexto han usado frases que delimitaran claramente el significado de la palabra que venía a continuación.

Bases neurales de la comprensión del habla

Como ya se ha señalado en el modelo de doble vía de Hickok y Poeppel (2004) la vía ventral permitiría acceder al significado de la palabra, así como a sus propiedades morfológicas y sintácticas, y sería la vía principal en la comprensión del lenguaje. También se ha mencionado en el apartado anterior que los primeros estadios de procesamiento acústico-fonético del habla se llevan a cabo bilateralmente en áreas de la circunvolución temporal superior y son comunes a las dos vías. Posteriormente se produce una bifurcación. La vía ventral se proyecta hacia las regiones posteriores de las circunvoluciones temporales medias e inferiores de manera bilateral, aunque con un cierto predominio izquierdo. Se ha constatado que pacientes con afasia transcortical sensorial, con lesiones en estas áreas, muestran déficits de comprensión y un habla fluida pero repleta de parafasias semánticas, mientras que mantienen más preservadas la fonología y la sintaxis (v. [illegible]). Además, estudios de neuroimagen han mostrado la activación de estas áreas al comparar tareas semánticas con tareas no semánticas. Finalmente, los pacientes con demencia semántica, con una atrofia que afecta sobre todo la parte anterior del lóbulo temporal, manifiestan una pérdida progresiva del significado de las palabras, mientras que articulación, fonología y sintaxis se encuentran relativamente preservadas.

Aunque estos últimos datos deben interpretarse con cautela, porque las lesiones subyacentes abarcan regiones más allá de las citadas, la suma de evidencias ha llevado a Hickok y Poeppel (2004) a concluir que estas zonas son críticas para el acceso a la semántica con la que concluye el proceso de comprensión o se inicia el de producción. Más concretamente, su función sería asociar las representaciones fonológicas obtenidas en la circunvolución temporal superior con la información semántica que, como se verá a continuación, se encuentra ampliamente distribuida en la corteza. Hickok y Poeppel consideran que dicha asociación se llevaría a cabo pasando por una representación léxica de la palabra.

Significado de la palabra

Se ha analizado cómo el proceso de comprensión del habla conduce a la identificación de las palabras y, a partir de allí, se accede a su significado.

Cuando oye una palabra como «perro», por ejemplo, la persona activaría una serie de propiedades o rasgos conceptuales, por ejemplo, que se trata de un animal mamífero, peludo, que tiene cuatro patas y cola, que ladra, etc. Estas propiedades constituyen el significado de la palabra: en algunos casos reflejan el conocimiento del mundo que se ha obtenido a través de la experiencia multimodal, en otros, por ejemplo, el hecho de que el perro sea mamífero, se trata de conocimiento enciclopédico transmitido a través del lenguaje y que también forma parte de la memoria semántica. La misma representación semántica se activa independientemente del formato en que se presente su referente: así, cuando se oye la palabra «perro» se activan las mismas características que cuando se ve la palabra escrita o se ve al animal o una fotografía que lo representa. La representación semántica se diferencia, pues, de la representación léxica de la palabra, lo que permite dar cuenta de los casos de polisemia, en los que una misma palabra puede tener diferentes significados (p. ej. «banco», como asiento y como entidad que gestiona el dinero).

Diferentes estudios de facilitación (*priming*) y de análisis de los errores producidos por personas sanas o con trastornos del lenguaje indican que los significados de las palabras forman una red en la que los significados más parecidos están conectados más fuertemente: para algunos autores esto sería debido a que los significados se representan por sus rasgos (cada una de las propiedades del ejemplo anterior). Los conceptos parecidos compartirían algunos de estos rasgos y estarían localizados en las mismas áreas del cerebro.

Al respecto, se han descrito casos de pacientes con lesiones cerebrales que muestran dificultades específicas con una categoría semántica o que, por el contrario, tienen una determinada categoría relativamente preservada en comparación con

otras tv. Fig. 14.6) para la localización de las lesiones más probables para la afectación de determinadas categorías en la anomia. Algunas de las categorías que han mostrado disociaciones han sido las acciones, los colores, partes del cuerpo o los números. Sin embargo, la mayoría de los déficits específicos de categoría se asemejan a los primeros casos descritos por Warrington et al. en la década de 1980, quienes hallaron una distinción entre el rendimiento ante animales, flores o frutos y el mostrado ante objetos hechos por el hombre, como las herramientas. Estos investigadores propusieron la hipótesis sensoriofuncional, según la cual los objetos naturales como animales o flores se caracterizarían más por sus propiedades perceptivas (color, forma, etc.), mientras que la propiedad que definiría mejor a los objetos hechos por el hombre sería su utilidad o función. Una versión más moderna de esta hipótesis afirma que el significado de las categorías de seres vivos se almacenaría en las áreas de procesamiento visual, puesto que éstas son las responsables de la adquisición de la información a partir de la que se extraen dichas categorías. En cuanto a la categoría de los objetos hechos por el hombre, se almacenaría en las zonas de procesamiento motor, puesto que uno de los aspectos que la define es la acción que puede realizarse con dichos objetos.

Posteriormente, la hipótesis sensoriofuncional ha recibido diversas críticas. Por un lado, se considera que no siempre se controló que el material utilizado para evaluar las categorías que se disociaban fuese comparable en términos como la frecuencia o la familiaridad del paciente hacia esos objetos. Por otro lado, se ha visto que la dicotomía objetos naturales-rasgos sensoriales *frente a* objetos manufacturados-rasgos funcionales no es tan clara y hay pacientes que, por ejemplo, pueden mostrar dificultades en la recuperación tanto de rasgos sensoriales como funcionales para un objeto, o que tienen problemas para recuperar la información sensorial en ambas categorías. A partir de ahí han surgido nuevas alternativas. Una de ellas es el modelo de Caramazza et al., que afirman que existen localizaciones en el cerebro para ciertas categorías relevantes para la evolución humana, como las categorías de seres vivos animados, seres vivos inanimados o miembros de la propia especie.

> En la actualidad continúa el debate sobre cómo se representan los significados en el cerebro. Puesto que determinados rasgos están almacenados en modalidades específicas (p. ej., visual, motora), pero a la vez la información dentro del sistema de procesamiento de una determinada modalidad parece organizada por categorías semánticas, se considera que una teoría que intente dar cuenta de todos los resultados obtenidos deberá considerar estas dos dimensiones ortogonales: la modalidad sensoriomotora y la categoría o dominio del objeto. Asimismo, se continúa investigando sobre cómo las informaciones de diferentes modalidades, almacenadas en distintas áreas del cerebro, se integran para permitir un significado global de una determinada palabra. Al respecto, como se ha mencionado, la zona posterior de las partes inferior y media del lóbulo temporal parece desempeñar un papel en esta interfaz entre el sonido y el significado.

Del significado a la palabra: la producción del habla

El proceso de hablar puede iniciarse de diversas maneras. En algunos casos, por ejemplo, cuando alguien pide que otro repita una palabra que éste no conoce, es posible convertir el patrón auditivo que se acaba de escuchar en una serie de movimientos del sistema bucofonatorio, sin necesidad de pasar por el significado de la palabra (que se desconoce). En otros casos, como cuando se quiere denominar el objeto que aparece en un dibujo, el proceso sí requerirá que se acceda primero al concepto representado por la imagen. La investigación sobre los mecanismos de la producción del habla a menudo utiliza la tarea de denominación de dibujos, precisamente porque permite examinar todo el proceso, desde el significado que se pretende transmitir hasta la articulación final. Al respecto, se considera que para poder nombrar el dibujo uno accede a tres tipos de información. Primero reconoce el dibujo, lo que implica acceder a su representación conceptual o significado: es la fase de preparación conceptual. Se sabe que al ver, por ejemplo, el dibujo de un perro, se activa no sólo el concepto de «perro» sino otros relacionados, como el de «gato» o «ratón». Cada concepto está conectado a su correspondiente palabra en el nivel léxico, a partir de la cual se accede a la información sintáctica y gramatical: esto permite saber, por ejemplo, si la palabra es femenina o masculina, o si se trata de un sustantivo o un verbo. Acceder a esta información cuando se está hablando permite ubicar rápidamente la palabra en la estructura de la frase que se está construyendo. Sin embargo, si, como se dijo, cada uno de los conceptos activados por el dibujo de un perro activa su palabra («perro», «gato», «ratón», etc.), ¿cómo se consigue terminar produciendo la palabra adecuada? A través de un mecanismo denominado selección léxica (Fig. 14.7).

> La mayoría de los modelos actuales están de acuerdo en que se produce una competición entre las palabras activadas, de modo que la velocidad con que se selecciona la palabra relevante dependerá de su activación, así como de la activación de sus competidoras: cuanta más ventaja tenga la palabra que se ha de recuperar respecto a las otras, más rápidamente será seleccionada.

Como ya se mencionó al abordar el léxico, algunas variables que pueden afectar al nivel básico de activación de una palabra son la frecuencia con que dicho término se utiliza, la edad en que se adquirió, o su concreción. Por lo que respecta a los competidores, cuanto más parecidos semánticamente a la palabra que se debe seleccionar, más activación habrán recibido en el nivel conceptual. Así, por ejemplo, en una variante del efecto Stroop denominada interferencia palabra-dibujo, el dibujo que debe denominarse se acompaña de una palabra distractora que el participante debe ignorar. Se ha visto que cuando dicha palabra pertenece a la misma categoría semántica que el dibujo, resulta más difícil producir la palabra deseada. Este efecto se interpreta como una interferencia semántica: la palabra distractora ha recibido doble activación –por

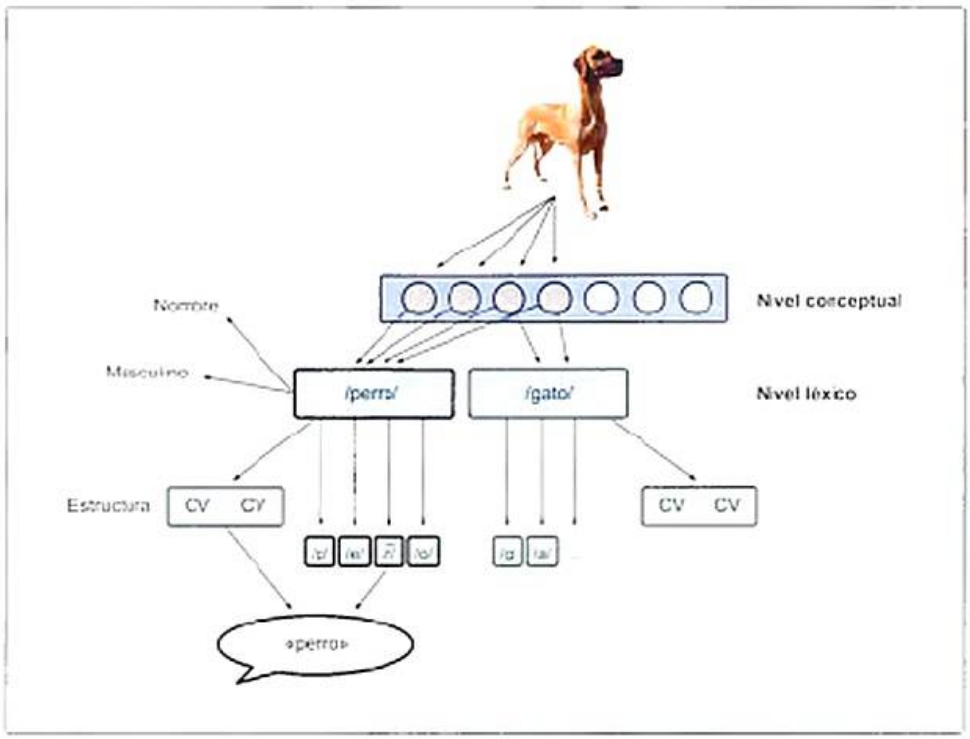


Figura 19-13. Representación de los procesos implicados en la producción de la palabra «perro». A partir de la imagen de dicho animal se activa su concepto, que consta de algunas propiedades compartidas con otras palabras (p. ej., «gato»). La activación se transmite al nivel léxico para ambas palabras. En dicho nivel se recuperan características gramaticales, como que se trata de un sustantivo de género masculino. Posteriormente se activa la forma de la palabra, lo que lleva a acceder a su estructura (dos sílabas compuestas por consonante y vocal, CV en la figura) y a los fonemas que la componen. El distinto grosor de las representaciones de ambas palabras indica su grado de activación.

su propia presentación y porque el dibujo también ha activado su representación conceptual– y, por lo tanto, supone un duro competidor para la palabra que se debe pronunciar.

> El efecto Stroop clásico se produce cuando se pide al participante que nombre el color de la tinta en que se ha escrito una palabra. Cuando dicha palabra es a su vez el nombre de un color se produce una facilitación si es el mismo color de la tinta (condición congruente), y una interferencia si se trata de un color distinto (condición incongruente).

Además de recuperar su información sintáctica, deben recuperarse las propiedades fonológicas de la palabra, de modo que pueda pronunciarse. Este proceso comienza con la recuperación de la representación fonológica de la palabra completa. Ahora bien, puesto que el habla es continua y no existen pausas entre las palabras, la realización de los fonemas tiene que tener en cuenta a las palabras vecinas: así, por ejemplo, en la frase «Mate es alta» sólo se pronuncia una /e/, porque se produce una asimilación. Por este motivo, aunque la persona disponga ya de una representación fonológica de la palabra entera, la vuelve a descomponer en sus segmentos por una

Recuadro 19-9. Un significado y distintos idiomas para transmitirlo

Como se mencionó anteriormente, hoy en día la mayoría de los autores considera que un bilingüe transmite el mismo significado cuando llama a un objeto «mesa» o lo llama «*table*». Ahora bien, si el significado es compartido entre las dos lenguas, y la activación de la representación conceptual es el primer paso para poder hablar, ¿cómo se consigue hablar en una sola lengua en vez de mezclar continuamente palabras de las dos? Una posibilidad sería que la intención de hablar en una lengua concreta hiciera que se enviara activación solamente al léxico de dicha lengua. Sin embargo, numerosas evidencias demuestran que no es así. Por ejemplo, se ha visto que los bilingües denominan más rápidamente las palabras cognadas –traducciones fonológicamente parecidas como «*guitar*» y «guitarra»– que las no cognadas –como «mesa» y «*table*». Se considera que esto es debido a que el concepto activa ambas palabras y dicha activación alcanza también a sus propiedades fonológicas, por lo que en el caso de las palabras cognadas los fonemas compartidos reciben doble activación y son recuperados más rápidamente. Esta hipótesis se ha visto confirmada en otros estudios en los que se pidió a bilingües que decidieran si un fonema formaba parte del nombre de un dibujo en una de sus lenguas. En los casos en que el fonema no estaba en dicho nombre, pero sí aparecía en la traducción, les costaba más responder. Ante estas y otras evidencias de coactivación de las dos lenguas, se han propuesto diferentes mecanismos para evitar interferencias no deseadas. Según algunos autores, aunque ambas lenguas se activen, la selección que permite escoger la palabra que se acabará produciendo se restringe a las palabras candidatas de la lengua en uso. Por el contrario, un segundo grupo de autores, como Green, considera que la selección se lleva a cabo entre todas las palabras activadas, independientemente de la lengua, y para evitar interferencias proponen un mecanismo que inhibe la activación de las palabras de la lengua que no se está usando. Recientemente se ha señalado también que la competencia del bilingüe podría desempeñar un papel, y que mientras los bilingües menos competentes necesitarían este mecanismo inhibitorio, los más competentes serían capaces de tener en cuenta sólo las palabras de la lengua deseada.

parte y el marco estructural –número de sílabas, estructura de éstas (distribución de sonidos vocálicos y consonánticos) y patrón de acento– por la otra, y procede a un nuevo ensamblaje que tiene en cuenta las palabras que preceden y siguen a la que se está produciendo (siguiendo con el ejemplo anterior, la nueva silabificación sería «mai-te-sal-ta»). El ensamblaje se produce de izquierda a derecha, pero no hace falta terminar de recuperar los fonemas de la primera sílaba para poder codificar la siguiente. Este tipo de procesamiento en paralelo se aprecia en algunos errores fonológicos, en los que se intercambian sonidos que ocupan posiciones equivalentes en distintas sílabas (p. ej., decir «nula» en lugar de «luna»). A medida que las sílabas se van creando, se activan las instrucciones motoras para su articulación.

Los modelos actuales difieren sobre el curso temporal de la selección léxica y la codificación fonológica: los modelos seriales o discretos, como el propuesto por Levelt, Meyer y Roelofs (1999), se denominan así porque consideran que primero se lleva a cabo la selección léxica y sólo la palabra que ha sido seleccionada termina de procesarse recuperando su información fonológica. Por el contrario, los modelos en cascada afirman que el procesamiento fonológico empieza antes de la selección léxica, por lo que palabras que no serán finalmente seleccionadas también activan parte de su información fonológica. Algunos de ellos (modelos interactivos) incluso consideran que los fonemas activados envían información de nuevo hacia el nivel léxico, de modo que palabras relacionadas fonológicamente con la que se desea producir también competirían con ella en la selección léxica. La mayoría de las evidencias apoyan un procesamiento en cascada. Dichos modelos por ejemplo, permiten explicar la existencia de errores mixtos, en los que el hablante termina produciendo una palabra que se parece tanto semántica como fonológicamente a la que deseaba pronunciar (p. ej., «pato» y «gato»). También son capaces de explicar datos experimentales como los obtenidos por Peterson y Savoy (1998), quienes demostraron que cuando sus participantes debían nombrar un dibujo (p. ej., *couch*: «sofá» en inglés), activaban también sinónimos como «sofa» y éstos se procesaban hasta el nivel fonológico. Por eso, cuando después los participantes tenían que leer palabras relacionadas formalmente, como «soda», encontraban parte de sus fonemas activados, e iban más rápido que en situaciones de control en las que no existía ningún tipo de solapamiento fonológico.

Bases neurales de la producción del habla

Indefrey y Levelt (2004) realizaron un interesante metaanálisis de 82 estudios que habían empleado técnicas de neuroimagen para investigar la producción del habla. Dichos estudios habían utilizado diferentes tareas, pero Indefrey y Levelt se centraron en la denominación de dibujos y la generación de palabras puesto que, como se ha señalado, ambas tareas requieren el paso por todos los procesos requeridos para la producción del habla, desde la preparación del concepto hasta la articulación, y proporcionan una visión completa de las áreas requeridas. Combinando los datos de neuroimagen con los obtenidos con la técnica de la MEG, obtuvieron además información sobre el curso temporal de los diferentes procesos.

Según sus datos, el proceso de producción de una palabra empieza en las regiones ventrotemporales (activando la ruta ventral de procesamiento semántico) y occipitales, donde se produce el procesamiento visual y conceptual que converge en un concepto que se quiere expresar. Dicho concepto activa la palabra correspondiente más otras palabras semánticamente relacionadas, en la circunvolución media temporal izquierda de la ruta ventral, donde se lleva a cabo la selección léxica. A continuación, la activación se transmite a la región de Wernicke. En dicha área se ensamblan las formas fonológicas de las palabras, que –según estos autores– se activarían tanto durante la producción como durante la comprensión del lenguaje.

La activación se transmite después al área de Broca (circunvolución inferior frontal posterior izquierda), donde se lleva a cabo la silabificación de la palabra. Posteriormente, la palabra fonológica es codificada fonéticamente. Aunque las peculiaridades de los estudios analizados no permitieron obtener datos inequívocos al respecto, Indefrey y Levelt sugirieron que diversas áreas (regiones sensoriales y motoras ventrales bilaterales, área motora dorsal derecha, área motora suplementaria derecha, cerebelo izquierdo y cerebelo medial derecho, y tálamo bilateralmente) participarían en la codificación fonética y posterior articulación. La activación de diversas áreas concuerda con las conclusiones de estudios recientes, según los cuales las funciones habitualmente asignadas al área tradicional de Broca (áreas de Brodmann 44 y 45) serían ejecutadas por un área más amplia que se ocuparía de la integración de las diferentes informaciones en un único plan, así como del control del habla. Por ese motivo, el trastorno conocido como afasia de Broca y que se caracteriza por un habla poco fluida (al contrario de lo que sucede en la afasia transcortical sensorial, v. Recuadro 16–10) y agramatical no se produciría exclusivamente por una lesión en dicha área sino que el daño debería abarcar otras regiones del lóbulo frontal y de la materia blanca subyacente.

INTEGRACIÓN DE LAS PALABRAS EN FRASES

Hasta ahora se ha analizado cómo se comprenden y producen las palabras. Sin embargo, en general, las palabras no se presentan de forma aislada. La mayor parte del tiempo las palabras se utilizan y comprenden en el contexto de frases. Este detalle es importante, porque –como se verá en los siguientes apartados– el significado de una frase no es la simple suma de los significados de cada palabra, sino que deriva de la integración entre la información sintáctica de la estructura de la frase y la información semántica de las palabras. Por ejemplo, una frase como «el jardinero riega la planta» puede entenderse correctamente accediendo simplemente al significado de cada una de las palabras y sabiendo a partir de la experiencia en el mundo que los jardineros riegan plantas. Sin embargo, una frase inadmisible, salvo en un mundo imaginario, como «el jardinero es regado por la planta», sólo puede entenderse correctamente considerando la información sintáctica de la frase que indica que el jardinero es el que recibe la acción de ser regado y, por lo tanto, la planta, excepcionalmente, es en este caso, un ente animado que lo está regando. Esto ocurre también en frases más usuales, como las frases semánticamente reversibles en las que los dos personajes de la frase pueden hacer la acción de forma igualmente plausible, como en «Pe-

Recuadro 19-10. Alteraciones en la comprensión y la producción de palabras en la afasia transcortical sensorial y la afasia de conducción

Los afásicos del primer tipo pueden repetir palabras, pero sin embargo, no pueden comprender el significado de lo que oyen o acaban de repetir. Si, por ejemplo, se les pide que asocien la palabra «tenedor» con el dibujo del mismo significado, quizás elijan la imagen de un vaso. La lesión responsable de este comportamiento se localiza en una región que rodea la parte posterior de la cisura lateral, cerca de la confluencia de los lóbulos temporal, parietal y occipital. Como se vio al describir el modelo de Hickok y Poeppel, en dicha zona se produciría la conexión entre la representación auditiva de la palabra y su significado, que se encuentra almacenado en diversas áreas de la corteza sensorial. ¿Por qué, sin embargo, estos pacientes pueden repetir lo que oyen? Porque existe otra conexión entre el área de Wernicke, responsable del almacenaje de las formas auditivas de las palabras, y el área de Broca, implicada en su articulación, que no requiere el paso por esta zona dañada. Dicha conexión es el fascículo arqueado y su lesión causa una afasia de conducción, que consiste precisamente en el patrón contrario al que se acaba de describir: el paciente es capaz de comprender y producir mensajes con significado, pero no puede repetir aquello que se le dice.

dro es llamado por Juan» en la que sin otro conocimiento del mundo es igual de plausible que sea Juan o Pedro el que llame. En este caso, también, la estructura de la frase es la que determina que se sepa que el que realiza la acción aquí es Juan.

¡ Con estos ejemplos puede verse que el acceso a la información sintáctica tiene un papel fundamental para comprender el lenguaje, ya que principalmente el lenguaje se caracteriza por el uso de las palabras en el contexto de frases. Así pues, la incapacidad para acceder a esta información, que –como se verá– ocurre en el caso de pacientes con lesiones que producen agramatismo, conlleva graves consecuencias para la capacidad de comprensión del lenguaje.

Proceso de construcción de la frase

Antes de analizar el procesamiento de frases, cabe mencionar que la mayoría de los modelos de procesamiento sintáctico se han centrado en el estudio de la comprensión, dedicándose menos a la producción de frases, aunque se presentan como modelos de procesamiento de frases en general. Del mismo modo, aunque parte del conocimiento sobre el procesamiento de frases se ha centrado en la lectura, el estudio de la comprensión de frases en el habla ha mostrado la importancia de la prosodia en este procesamiento, como se verá más adelante.

Como se ha mencionado, tanto al producir como al percibir una palabra, se accede a su representación semántica y gramatical. Concretamente, en el proceso de comprensión, conforme se oye cada palabra en la frase, se activa su significado y la información gramatical asociada a ella. A partir de este punto pueden distinguirse tres etapas en el procesamiento de frases: una etapa inicial de acceso a la estructura sintáctica de la frase, una segunda etapa en la que se integra la información semántica y sintáctica y se accede así al significado de la frase, y una tercera etapa que debe realizarse únicamente cuando existe un conflicto entre la información sintáctica y semántica de la frase y requiere el recurso a informaciones adicionales que permitan reanalizar o desambiguar la frase.

Así, en una primera etapa, conforme se accede a las palabras, se va construyendo la estructura sintáctica local sobre la base de las categorías gramaticales de las palabras. En una segunda etapa, se integran las relaciones entre la información semántica y sintáctica. Esta segunda etapa conlleva el cómputo de las relaciones entre el verbo y sus argumentos, permitiendo la asignación de los llamados roles temáticos o, dicho de otro modo, la interpretación de quién hace qué a quién en la frase. Desde este punto de vista, la información sintáctica siempre es accedida antes que la información semántica *(syntax-first models)*. Sin embargo, cabe mencionar que existen modelos *(constraint-satisfaction models)* que abogan por un procesamiento más interactivo en lugar de secuencial durante estas dos etapas, suponiendo interacciones entre semántica y sintaxis durante todo el proceso.

El uso de potenciales evocados, gracias a su buena resolución temporal, permite observar las diferentes etapas del procesamiento de la frase y su secuencialidad. El componente de negatividad anterior izquierda temprana *(early left anterior negativity*, ELAN) es sensible a la primera etapa de procesamiento sintáctico, en la que se accede a la información de la categoría gramatical de la palabra para la construcción de la estructura local de frase. Esta estructura local servirá de cimiento para la construcción de la estructura global de la frase. Este acceso a la información gramatical de la palabra es altamente automático e independiente de la atención y de la tarea que realiza el individuo. El componente ELAN aparece alrededor de los 120-200 ms después del inicio de una palabra en la que se introduce una violación de la categoría gramatical correcta para esa posición en la frase. Aunque puede aparecer durante la lectura de frases, el componente ELAN aparece principalmente cuando se procesan frases en el habla, aunque no está relacionado directamente con la prosodia, ya que las violaciones de la prosodia y los cambios prosódicos no generan este efecto. Los datos de pacientes con lesiones frontales izquierdas o con lesiones en el lóbulo temporal anterior izquierdo que no muestran este componente indican que estas regiones parecen ser responsables de esta primera etapa de procesamiento sintáctico. Los datos de neuroimagen convergen con los datos en pacientes y muestran más concretamente que la construcción de la estructura local de la frase se relaciona con la circunvolución frontal inferior izquierda, que está conectada justamente con el lóbulo temporal anterior ipsilateral a través del fascículo uncinado (v. [illegible]).

Al final de la segunda etapa de procesamiento se accede a la comprensión de la frase. Eso es así en frases como «el jardinero riega la rosa», en las que hay una correspondencia directa entre la información sintáctica y la semántica, que permite una fácil comprensión del significado de la frase. Sin embargo, cuando hay un conflicto entre estos dos tipos de información

y la correspondencia no es directa, es necesaria una tercera etapa de procesamiento durante la cual deben integrarse otras fuentes de información, como el conocimiento del mundo o la información del discurso. Tanto la circunvolución frontal inferior izquierda como la circunvolución temporal superior posterior izquierda se han relacionado con esta etapa de integración en estudios de neuroimagen. La región temporal parece tener un papel crucial vinculando el verbo a sus argumentos, congruente con su papel más general de integración de información de distintas modalidades también fuera del lenguaje. La circunvolución frontal inferior es responsable del procesamiento de distintos aspectos lingüísticos en sus distintas subregiones, que –como se ha mencionado a lo largo del capítulo– tienen también distintas conexiones. Mientras las regiones más anteriores (áreas de Brodmann 45 y 47) se relacionan con el procesamiento de aspectos semánticos durante el procesamiento de frases, las regiones más posteriores (área de Brodmann 44) están implicadas cuando aumenta la complejidad sintáctica. Más adelante se analizará este aspecto con mayor detalle.

Finalmente, a lo largo de todas las etapas de procesamiento, la prosodia interacciona ofreciendo información adicional, por ejemplo, el inicio y final de una frase sintáctica, o si la frase es declarativa, exclamativa o interrogativa. Estos aspectos prosódicos forman parte de la prosodia lingüística, la que puede distinguirse de la prosodia emocional, que transmite información sobre el estado de ánimo del interlocutor, o de la información pragmática, que tiene también una relevancia en la interpretación lingüística pero no será abordada en este capítulo dado que se explicará en el 24. La prosodia lingüística señala los límites entre constituyentes de la oración y entatiza las palabras temáticamente relevantes. De este modo, la prosodia ayuda a la interpretación de quién hace qué a quién en la frase procesada. Lesiones, tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo, pueden producir dificultades para procesar este tipo de información. Sin embargo, los aspectos más puramente prosódicos requieren principalmente el hemisferio derecho, como puede comprobarse en estudios de neuroimagen que permiten observar las activaciones cerebrales frente a la pura información prosódica, eliminando las pistas fonológicas. La presencia de entonación induce mayores activaciones en la circunvolución frontal inferior derecha y en la circunvolución temporal superior derecha, y la segmentación prosódica durante el procesamiento de frases incrementa la activación de la corteza frontal dorsolateral derecha y áreas del cerebelo derecho. Estos datos concuerdan con los mayores déficits observados con lesiones derechas frente a izquierdas. Cabe destacar que la lateralización en el procesamiento de la prosodia está modulada por el tipo de información transmitida por ésta. Así, en lenguas como el tailandés o el chino, en las que el tono en la prosodia distingue diferentes palabras, la información tonal en este caso se procesa en el hemisferio izquierdo.

Independencia e interacción entre semántica y sintaxis

Los datos de pacientes y de neuroimagen muestran que ciertos aspectos léxico-semánticos y de la sintaxis pueden disociarse. Por ejemplo, los pacientes con demencia semántica, aunque van perdiendo progresivamente el significado de las palabras y muestran un discurso vacío de contenido, pueden seguir produciendo frases gramaticales. De hecho, en pruebas de comprensión de frases, estos pacientes pueden juzgar si una frase es gramatical a pesar de no comprender las palabras que la componen.

También se observan patrones distintos en la respuesta cerebral frente al procesamiento de la información semántica y sintáctica. Los estudios electrofisiológicos muestran que a diferencia de las modulaciones del componente N400 que, como se ha señalado, están asociadas a procesamiento léxico y semántico, las manipulaciones sintácticas inducen cambios en un componente distinto: el P600 (p. ej., «el niño desempeña *niña*»). Se trata de un incremento de positividad eléctrica alrededor de los 500-700 ms desde el inicio de la presentación de la palabra crítica que aparece principalmente en electrodos parietales centrales (fig. 19-14). Se denomina también SPS (*syntactic positive shift*). Este componente se ve poco afectado por manipulaciones semánticas, pero se incrementa en respuesta a violaciones sintácticas o formas de oraciones correctas muy poco probables o muy complejas. La amplitud del P600 es directamente proporcional a la incongruencia sintáctica presentada respecto al resto de la frase previamente leída o escuchada. Si el P600 responde más a violaciones sintácticas y no tanto a las violaciones semánticas, ¿qué ocurre entonces cuando en una frase se presentan ambos tipos de violación en una misma palabra (p. ej., «los tractores se pueden *comunes*»)? En casos como éstos, se ve claramente la independencia funcional y de los generadores neurales relacionados con el procesamiento sintáctico y semántico. De hecho, dos patrones distintos relacionados con la secuencialidad del procesamiento pueden observarse en función del momento en que se accede a la información semántica o sintáctica. Cuando se procesa una palabra, su raíz (p. ej., «com-» en el verbo «com-er») permite acceder al significado del verbo, mientras que al escuchar

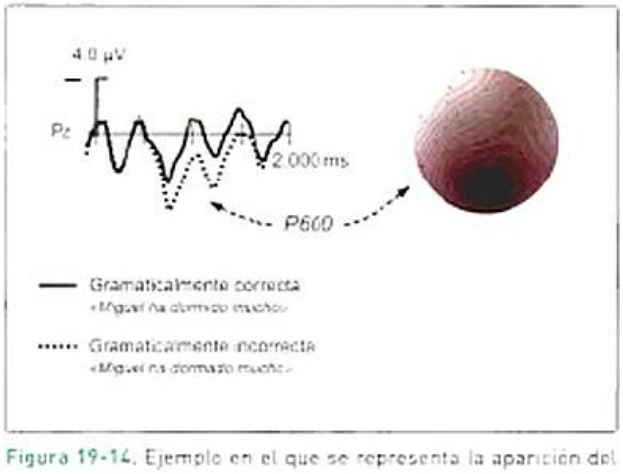


Figura 19-14. Ejemplo en el que se representa la aparición del componente P600, que suele estar asociado a violaciones morfosintácticas. En este ejemplo, cuando la terminación del participio es incorrecta («dormado» en vez de «dormido»), aparece una positividad muy marcada en electrodos parietoccipitales con un pico alrededor de los 600 ms. A la derecha se ha representado el mapa topográfico característico de este componente P600 sensible a errores o violaciones gramaticales.

el sufijo posteriormente (p. ej., «-imos»), se tiene la información sintáctica que permite ver el tiempo y la persona en que el verbo está conjugado y, por lo tanto, su adecuación sintáctica en la frase que se está escuchando. Como la raíz se procesa temporalmente antes que el sufijo, en frases que contienen violaciones semánticas y sintácticas aparece primero un N400 seguido de un P600. En idiomas como el alemán, en el que las violaciones sintácticas pueden aparecer en un prefijo y, por lo tanto, pueden aparecer antes de la raíz que contiene la información semántica, se observa un patrón distinto: sólo aparecerá un componente ELAN sin aparición del N400.

Otro modo de observar el procesamiento puramente sintáctico con independencia de la semántica en el procesamiento de frases es el uso del Jabberwocky. El Jabberwocky (Recuadro 19-11) es el uso de frases en las que se mantiene la información gramatical dada por las palabras-función (p. ej., determinantes, preposiciones, etc.), pero las palabras con contenido se sustituyen por seudopalabras (p. ej., «La pirsa siga su blino drimamente»).

En frases en lenguaje natural, las violaciones sintácticas producen, como se ha mencionado, un componente P600. Este componente está precedido por una negatividad anterior clásicamente lateralizada a la izquierda (*left anterior negativity*, LAN) alrededor de los 200-400 ms del inicio de la palabra que introduce la violación sintáctica (Fig. 19-16). El uso de frases Jabberwocky ha permitido comprobar que las violaciones sintácticas en esas frases sólo producen un componente LAN y el P600 no aparece. Mientras el componente LAN se relaciona, pues, con el análisis estructural inicial de la oración y una detección automática y temprana de la violación sintáctica, el P600 estaría relacionado con una detección más tardía de ésta y con procesos de revisión y reinterpretación de la frase que sólo pueden realizarse en el caso de frases con significado. Los estudios de RMf muestran que si se comparan las activaciones frente a frases Jabberwocky con las de lenguaje natural, existe una mayor activación de la región posterior de la circunvolución temporal superior (área de Brodmann 22 y 41/42) de las regiones anteriores de la circunvolución temporal superior (áreas de Brodmann 38 y 22), y de la parte media de la circunvolución frontal inferior (área de Broca) de ambos hemisferios. Los estudios de pacientes con lesiones subcorticales en los ganglios basales, como los pacientes con enfermedad de Parkinson, no muestran una respuesta de P600 frente a

Figura 19-15. Ilustración del escritor Lewis Carroll rodeado de los personajes del libro *Alicia en el país de las maravillas*.

Recuadro 19-11. Jabberwocky

El Jabberwocky es un lenguaje artificial en el que las frases mantienen la información gramatical dada por las palabras-función (p. ej., determinantes o preposiciones), pero la información semántica está ausente. Es un método utilizado principalmente en estudios de neuroimagen que permite observar qué áreas cerebrales están implicadas en el procesamiento de frases sin influencia de la información semántica, ya que aquí se halla ausente. El término proviene directamente del título del poema sin sentido de Lewis Carroll (Fig. 19-15) introducido en la obra *Alicia en el país de las maravillas* (1872). En su poema sí se incluyen algunas palabras existentes, mezcladas con palabras sin sentido, como se observa en este fragmento del poema:

> «Brillaba, brumeando negro, el sol;
> agiliscosos giroscaban los limazones
> banerrando por las váparas lejanas,
> mimosos se fruncían los borogobios
> mientras el momio rantas murgiflaba.»

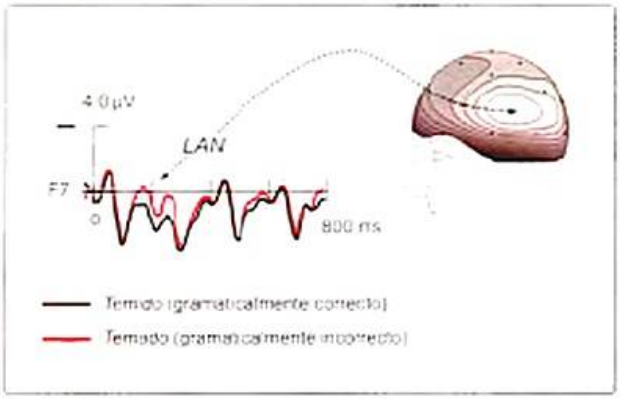


Figura 19-16. Componente LAN (negatividad anterior izquierda) relacionado con efectos sintácticos y morfosintácticos en los potenciales evocados cognitivos. El componente es observado en el electrodo F7 frente a la violación gramatical «temado» en comparación con la forma correcta «temido». Aunque la distribución del efecto es clásicamente frontal, en ciertos casos puede mostrar distribuciones topográficas distintas, como en el caso ejemplificado aquí.

las violaciones sintácticas, lo que indica que –además de las áreas de la corteza previamente mencionadas– los ganglios basales tienen también un papel en el proceso de reanálisis sintáctico. Los estudios con estudiantes de segundas lenguas, por otra parte, no muestran el componente más automático, el LAN, cuando procesan violaciones sintácticas en la lengua que están aprendiendo cuando el nivel de competencia en esa lengua no es elevado.

La influencia o independencia de la información semántica sobre el procesamiento sintáctico se ha estudiado a menudo también con frases denominadas de vía muerta (*garden-paths*). En frases de este tipo, como «El mayordomo vio al ladrón con los prismáticos» hay una ambigüedad temporal y, debido al coste o esfuerzo de reprocesamiento de la oración, también se observa un incremento del componente P600. Según el modelo clásico desarrollado por L. Frazier (1987), el procesamiento sintáctico estaría encapsulado de manera que el primer análisis de una frase sólo estaría guiado por la sintaxis, sin influencias léxico-semánticas y del conocimiento del mundo. Sin embargo diversos estudios han mostrado una visión más interactiva. Por ejemplo, la presencia de un contexto de discurso previo a una frase puede sesgar la estructuración e interpretación de ésta.

Papel de la memoria de trabajo en el procesamiento de frases

Para comprender una frase es necesario reconstruir las relaciones gramaticales entre los constituyentes de la oración e ir construyendo la estructura conforme se va escuchando (o leyendo) progresivamente cada palabra que compone la frase. En cada lenguaje existe un orden canónico o por defecto, que es preferido para procesar la estructura de la frase. El orden SVO (sujeto, verbo, objeto) es, por ejemplo, el orden canónico en castellano, porque la mayoría de las frases siguen este orden. Estas frases requieren poco esfuerzo de procesamiento. En todos los lenguajes, sin embargo, existen frases que no siguen este orden canónico y, por lo tanto, son más difíciles de procesar. En este tipo de frases se incrementa la dificultad para asignar la estructura a la frase y, por lo tanto, aumenta la carga en memoria de trabajo.

La memoria de trabajo fonológica contiene un almacén a corto plazo con una capacidad limitada, asistida por el mantenimiento subvocal de la información. Esta memoria de trabajo presta ayuda durante el análisis sintáctico de la frase en el caso de que ésta sea larga y compleja o cuando una frase es ambigua y requiere un reanálisis sintáctico que recupere la traza fonológica mantenida en memoria. Dado que este componente no es indispensable para el procesamiento de todo tipo de frases, los pacientes con una capacidad de memoria de trabajo limitada pueden en general comprender y producir frases, aunque muestran déficits para comprender frases sintácticamente complejas. Por este motivo, estos déficits desaparecen cuando las frases se presentan enteras visualmente, ya que en ese caso los pacientes pueden releer los tramos de frase que necesiten para reconstruir su estructura.

El componente LAN se ha interpretado también como un indicador de memoria de trabajo requerida para el procesamiento de oraciones. Las frases complejas, en comparación con las más simples, muestran un LAN que presenta una amplitud sostenida durante toda la frase y que se asocia al mantenimiento en memoria de los elementos que deben reutilizarse más adelante en el procesamiento de la frase. En estos casos, utilizando técnicas metabólicas de neuroimagen, también se observa un incremento de activación en la zona opercular de la circunvolución frontal inferior izquierda (área de Broca).

Alteraciones del procesamiento sintáctico en pacientes neurológicos

Ciertos síndromes afásicos se manifiestan con un déficit en la comprensión y producción de frases denominado agramatismo (v. Recuadro 19-3). Como ya se ha indicado, los pacientes con agramatismo se caracterizan por un habla telegráfica con palabras con contenido pero pocos verbos y pocas palabras-función (es decir, determinantes, preposiciones, etc.), frases cortas o incluso simplemente palabras sueltas. Clásicamente, las lesiones en el hemisferio izquierdo, incluyendo la circunvolución frontal inferior, caracterizadas por este patrón de agramatismo se han denominado afasias de Broca. La visión clásica que perduró hasta la década de 1970 describía este síndrome como un déficit de producción, sin alteraciones de la comprensión del lenguaje. Sin embargo, como se ha comentado, ciertas frases pueden comprenderse con la simple información dada por el significado de las palabras de contenido y el conocimiento del mundo. Caramazza y Zurif (1976) mostraron que estos pacientes no mostraban dificultades con estas frases, pero los déficits de comprensión eran evidentes cuando la comprensión de las frases dependía del análisis de la sintaxis de la frase y no podían usar el orden canónico más frecuente en su lengua (SVO: «el niño besa a su madre»). De hecho, para evaluar la comprensión de la sintaxis en estos pacientes se usan a menudo frases reversibles de este tipo y se las compara con las frases no reversibles, asociándolas a un dibujo que puede corresponder a la frase o tener los roles de los personajes invertidos.

Otros aspectos han sido también reformulados en la actualidad con relación a este tipo de afasia. Por ejemplo, se ha podido observar que los pacientes con agramatismo no muestran un patrón uniforme en los síntomas asociados. Algunos pacientes tienen efectivamente sólo una producción agramatical, pero pueden realizar juicios de gramaticalidad y tareas de apareamiento de frases con imágenes correctamente, mostrando –pues– una comprensión preservada. Otros pacientes tienen problemas sólo en la producción de ciertos sufijos o sólo en el uso de las palabras-función. Por esta razón, durante las décadas de 1980-1990 se enfatizó la necesidad de realizar investigaciones de caso único para evitar mezclar en un solo grupo pacientes con síntomas de agramatismo tan dispares. Por otra parte, la heterogeneidad de estos pacientes no sólo afecta a los síntomas sino también a las áreas cerebrales lesionadas, puesto que los problemas de comprensión de frases aparecen –además de hacerlo cuando hay lesiones en el área de Broca– en lesiones que afectan al lóbulo temporal (área de Brodmann 22), sin afectación del área de Broca. De hecho, como se ha comentado antes, los datos procedentes de estudios de neuroimagen indican que esta área está también invo-

lucrada en el procesamiento de frases sintácticamente complejas y aparece más activa cuando las frases se comparan con la presentación de palabras no estructuradas en frases.

Controversias sobre el papel del área de Broca

Estudios más recientes han mostrado que Broca tenía razón al relacionar la circunvolución frontal inferior con el procesamiento del lenguaje y al sostener que tanto la comprensión como la producción del lenguaje están fuertemente lateralizadas en el hemisferio izquierdo, ya que el 97 % de los individuos muestran este perfil de lateralización (v. cap. 18). Sin embargo, estaba equivocado con relación a varios aspectos. Por un lado, el lenguaje no es una función unitaria limitada a una sola región cerebral; Wernicke, contemporáneo de Broca, ya precisó este punto mostrando disociaciones en las lesiones que producían problemas en la producción frente a la percepción del lenguaje. Por otro lado, como se ha visto a lo largo de este capítulo, el lenguaje no se localiza sólo en el hemisferio izquierdo, ya que ciertos aspectos, como la prosodia o el procesamiento semántico, requieren la participación del hemisferio derecho.

Por otra parte, en algunos pacientes, los efectos de las lesiones en Broca en la comprensión de frases pueden ser debidas, más que a problemas puramente sintácticos, a afectaciones de la memoria de trabajo que, como se ha comentado antes, producen dificultades para la comprensión de frases complejas. Además, las lesiones frontales izquierdas producen en algunos casos problemas sintácticos, pero a menudo estas lesiones no incluyen el área de Broca. De hecho, es curioso señalar que el cerebro del paciente que el propio Broca estudió fue guardado durante años en el Museo del Hombre de París y fue recientemente escaneado con resonancia magnética para detallar el ámbito específico de la lesión. La lesión resultó ser mucho mayor de lo que Broca señaló, afectando también a la sustancia blanca subyacente. Este hecho concuerda con la observación que indica que incluso en casos en que el área de Broca está intacta se observa agramatismo cuando los haces de sustancia blanca subyacente están afectados.

Esto ha llevado a proponer una distinción funcional en el interior de las subregiones que componen el área de Broca. Tal como se ha comentado anteriormente, la parte posterior de la circunvolución frontal inferior puede subdividirse en dos partes citoarquitectónicamente diferenciadas y con conexiones corticales distintas (v. Lenguaje en el cerebro adulto, antes): la zona más anterior correspondiente a la parte triangular (*pars triangularis*) (área de Brodmann 45) y la zona más posterior correspondiente al área opercular y área de Brodmann 44 (v. Fig. 19-5). Los estudios con imágenes mediante DTI han mostrado que las regiones posteriores (área de Brodmann 44) están conectadas dorsalmente con el lóbulo parietal inferior por la sección anterior del fascículo arqueado y tienen también una conexión directa con la parte posterior del lóbulo temporal superior. Esta red está implicada tanto en el procesamiento de frases sintácticamente complejas como en el bucle articulatorio de la memoria de trabajo mencionado antes. Esta conexión dorsal se desarrolla más tardíamente que las conexiones ventrales que conectan al área de Brodmann 45 con el lóbulo temporal y estarían relacionadas con el procesamiento de relaciones locales en el procesamiento sintáctico (p. ej., la concordancia de género entre determinante y nombre). Estas interconexiones y la implicación del lóbulo temporal superior (área de Brodmann 22) en aspectos sintácticos muestran cómo el procesamiento del lenguaje, y en especial el procesamiento sintáctico, requiere la coordinación dinámica entre múltiples regiones distantes. A estas interacciones se añaden las conexiones interhemisféricas, especialmente importantes para el papel de la prosodia en la comprensión de frases que puede desambiguar o sesgar la forma en que se construye la estructura sintáctica de una frase.

Finalmente, y con respecto a la controversia alrededor de las funciones del área de Broca, cabe destacar que esta región, que clásicamente se había relacionado con aspectos puramente lingüísticos, se ve activada también frente a notas musicales en contexto inapropiado, como se ha observado en estudios realizados con RMf. También aparece involucrada en respuesta a la presencia de palabras en un contexto inapropiado y en tareas que requieren la selección de una opción frente a varios candidatos posibles, no sólo en tareas que requieren la selección léxica de una palabra frente a varias posibles para describir una imagen, por ejemplo, sino también en tareas no lingüísticas que requieren este mismo proceso de selección.

CONSIDERACIONES FINALES

En este capítulo se han revisado los procesos básicos de comprensión y producción del lenguaje hablado y sus bases neuroanatómicas. En esta caracterización se han descrito sucesivamente tres niveles distintos de procesamiento lingüístico que, como se ha visto, es posible analizar por separado mediante tareas específicas centradas, respectivamente, en el procesamiento de unidades subléxicas, léxicas y sintácticas. Como se analizó en el último apartado, cuanto más complejas son las unidades de análisis, mayor es el número de factores que pueden intervenir y que deben ser tenidos en cuenta para explicar el procesamiento lingüístico de alto nivel, como el que tiene lugar en la comprensión de historias o en el análisis del discurso. Las investigaciones sobre las bases neuroanatómicas funcionales centradas en este nivel son todavía reducidas y suponen importantes retos para el investigador. Para entender cómo la persona alcanza una representación coherente del discurso parece necesario plantear la implicación de circuitos adicionales a los descritos para el procesamiento de frases aisladas, con vínculos directos con mecanismos cognitivos generales. Establecer los múltiples factores que pueden intervenir en el procesamiento de la coherencia narrativa, la identificación de la intención comunicativa del interlocutor en una conversación o la comprensión de historias que requieren la atribución de estados mentales a sus protagonistas, por citar algunos ejemplos, son sin duda tareas pendientes que requieren un abordaje preciso y sofisticado desde la perspectiva de los estudios de neuroimagen que permita mostrar los mecanismos y las bases neurales de la comprensión (y producción) del lenguaje en sus niveles más altos de organización.

Aun dejando de lado este nivel superior de procesamiento lingüístico, y a pesar del amplio volumen de datos disponible en la actualidad sobre las bases neurales del lenguaje, hay que reconocer que quedan todavía muchos aspectos por clarificar.

El progreso desde las propuestas iniciales elaboradas en el siglo XIX (con los modelos clásicos revisados al inicio de este capítulo), hasta los modelos de desarrollo más reciente, como el elaborado por Hickock y Poeppel, al que se ha hecho amplia referencia a lo largo de este capítulo, es ciertamente importante, pero la compleja relación entre lenguaje y cerebro sigue planteando controversias. Sin lugar a dudas, las herramientas de las que se dispone en la actualidad para explorar estas cuestiones abren nuevas perspectivas de análisis. Entre éstas, cabe mencionar el denominado enfoque hodológico (Recuadro 19-12), desarrollado desde una perspectiva clinicoanatómica, y que pone de manifiesto la relevancia de analizar las conexiones entre las regiones afectadas en el cerebro lesionado, frente a los análisis que buscan exclusivamente la localización de las regiones dañadas.

Por último, quizás el cambio más importante de perspectiva que se ha producido en la última década, y que también puede considerarse fruto de los avances en las técnicas de neuroimagen, así como del uso de nuevas técnicas como la estimulación magnética transcraneal (EMT), es el que ha supuesto una nueva reformulación de la relación entre cerebro y lenguaje (v. Material web. Recursos de interés. Blog de debate en torno al lenguaje y el cerebro). Efectivamente, la perspectiva actual se aleja de los planteamientos derivados de las teorías modulares, según las cuales el lenguaje estaría desligado de otros procesos perceptivos y motores no lingüísticos, y encapsulado en módulos dedicados exclusivamente y de forma diferenciada a la producción y a la comprensión del habla y del lenguaje. La evidencia actual, procedente sobre todo de estudios sobre el procesamiento a nivel subléxico, como las investigaciones desarrolladas por el grupo de F. Pulvermüller, favorecen una concepción muy distinta, según la cual la producción y la percepción del habla compartirían una parte importante de su sustrato neural, que a su vez estaría también implicado en la realización de acciones motoras no directamente lingüísticas, pero ejecutadas con elementos del aparato bucofonatorio (lengua, labios). Es importante remarcar que esta perspectiva, que enfatiza el vínculo entre percepción y producción del habla, se aleja, sin embargo, de los postulados clásicos de la teoría motora de la percepción del habla desarrollada por A. Liberman (1967) y reformulada posteriormente en 1985, según la cual el acceso a la representación motora del gesto articulatorio era condición necesaria para la percepción del habla, puesto que ésta no contemplaba la posibilidad de que gestos articulatorios y gestos no verbales pudieran compartir un mismo sustrato neural. El vínculo entre percepción y producción, o entre percepción y acción en un sentido amplio, se plantea actualmente desde una perspectiva distinta y no queda restringido al nivel fonológico (percepción del habla), sino que se extiende también al procesamiento léxico-semántico y gramatical, reforzando la hipótesis de interdependencia entre los circuitos perceptivos y motores cerebrales y su implicación en el procesamiento del lenguaje.

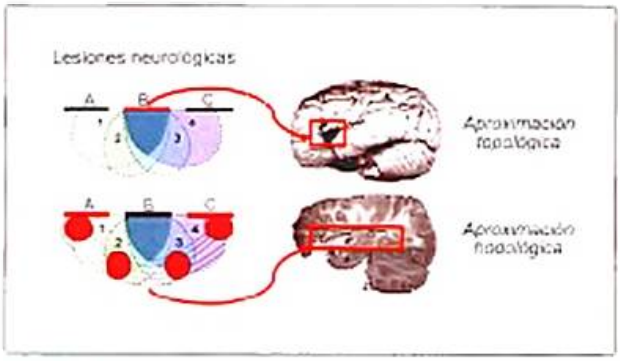


Figura 19-17. Representación de las aproximaciones topológica (imagen superior) y hodológica (imagen inferior) para la interpretación de las relaciones entre lesión y función cerebral.

Recuadro 19-12. Aproximación hodológica: descripción en términos de síndromes de desconexión

El desarrollo progresivo de las técnicas de neuroimagen estructural que permiten el estudio de la conectividad estructural entre regiones cerebrales en seres humanos (p. ej., DTI) ha dado auge a aproximaciones clínico-anatómicas centradas en explicaciones funcionales basadas en la desconexión entre regiones (aproximaciones hodológicas, del griego *hodos*: camino). En contraste con esta visión contemporánea, recientemente propuesta por M. Catani, la visión topológica o localizacionista, representada en la zona superior de la figura 19-17, se ha centrado clásicamente en las regiones de solapamiento entre distintos pacientes que muestran síntomas comunes. Como ejemplo, en la imagen de la figura 19-17 se representan las lesiones (regiones A, B, C) para 4 pacientes (1, 2, 3, 4). Según esta visión topológica, la región B representa el sustrato neuroanatómico común lesionado en los 4 pacientes y se relacionaría con el déficit común observado en estos pacientes. La conclusión sería muy distinta desde un punto de vista hodológico, representado en la zona inferior de la figura. Si se tienen en cuenta las conexiones existentes entre las regiones afectadas en los distintos pacientes, las conclusiones anatomofuncionales que se derivan son muy distintas. En esta representación, por ejemplo, se advierte que las regiones A y C están conectadas entre ellas y se observa así que, desde este punto de vista, el déficit observado en los pacientes puede derivarse también de la lesión de esta conexión que muestran en común los 4 pacientes. Por lo tanto, aunque en los ejemplos planteados aquí las lesiones son las mismas, las conclusiones derivadas de cada aproximación son completamente opuestas, ya que mientras en un caso los déficits se relacionan con la región B, en la otra se asocian a una desconexión entre A y C. Los cerebros reales que ilustran este ejemplo (a la derecha de la figura) corresponden a imágenes del paciente original estudiado por Broca. Desde el punto de vista topológico, Broca concluyó que los déficits de producción observados en este paciente eran debidos a una lesión inferiofrontal izquierda. La imagen inferior de la figura corresponde a un corte sagital del mismo cerebro escaneado con resonancia magnética. En la imagen se observa que la lesión implica claramente a la sustancia blanca subyacente, afectando al fascículo arqueado del hemisferio izquierdo. Desde una aproximación hodológica, Broca hubiera relacionado los déficits del paciente a la desconexión producida por la lesión en este fascículo. El conocimiento de las conexiones entre regiones es, pues, esencial y no puede obviarse de cara a una comprensión completa de las relaciones entre estructura y función. Este aspecto es esencial no sólo en la comprensión de la función lingüística, sino en la cognición en general.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA et al. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 1997;17:353-62.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. Cereb Cortex 2000;10:512-28.

Brauer J, Anwander A, Friederici AD. Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. Cereb Cortex 2011; 21:459-66.

Caramazza A. How many levels of processing are there in lexical access? Cogn Neuropsychol 1997;14:177-208.

Caramazza A, Zurif EB. Dissociation of algorithmic and heuristic processes in language comprehension: evidence from aphasia. Brain Lang 1976;3:572-82.

Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. Cortex 2008;44:953-61.

Chevrie M, Cepuniene R, Lehtokoski A et al. Development of language specific phoneme representations in the infant brain. Nat Neurosci 1998;1:351-53.

Colomé A. Lexical activation in bilinguals speech production: language specific or language-independent? J Mem Lang 2001;45:721-36.

Costa A, Caramazza A, Sebastián-Gallés N. The cognate facilitation effect: implications for the models of lexical access. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 2000;26:1283-96.

Costa A, Santesteban M. Lexical access in bilingual speech production: evidence from language switching in highly proficient bilinguals and L2 learners. J Mem Lang 2004;50:491-511.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D et al. A neural basis for lexical retrieval. Nature 1996;380:499-505.

Dehaene-Lambertz G, Montavont A, Jobert A et al. Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. Brain Lang 2009;114:53-65.

Dell GS. A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. Psychol Rev 1986;93:283-321.

Dijkstra T, Van Heuven W. The architecture of the bilingual word recognition system: from identification to decision. Biling (Camb Engl) 2002;5:175-97.

Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT et al. Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. Brain 2007;130:1432-41.

Dubois J, Hertz-Pannier L, Cachia A et al. Structural asymmetries in the infant language and sensorimotor networks. Cereb Cortex 2009;19:414-23.

Eimas PD, Siqueland ER, Jusczyk P, Vigorito J. Speech perception in infants. Science 1971;171:303-6.

Fedorenko E, Behr MK, Kanwisher N. Functional specificity for high-level linguistic processing in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:16428-33.

Friederici AD, Bahlmann J, Heim S et al. The brain differentiates human and non-human grammars: functional localization and structural connectivity. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:2458-63.

Friederici AD, Brauer J, Lohmann G. Maturation of the language network: from inter- to intrahemispheric connectivities. PLoS One 2011;6:e20726.

Friederici AD, Kotz S. The brain basis of syntactic processes: functional imaging and lesion studies. Neuroimage 2003;20:S8-17.

Green D. Mental control of the bilingual lexico-semantic system. Bilingualism: Lang Cog 1998;1:67-81.

Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition 2004;92:67-99.

Hillis AE, Rapp B, Caramazza A. When a rose is a rose in speech but a tulip in writing. Cortex 1999;35:337-56.

Indefrey P, Levelt WJM. The spatial and temporal signatures of word production components. Cognition 2004;92:101-44.

King JW, Kutas M. Who did what and when - Using word- level and clause- level Erps to monitor working-memory usage in reading. J Cogn Neurosci 1995;7:376-95.

Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. Science 1980;207:203-5.

Levelt WJM, Roelofs A, Meyer A. A theory of lexical access in speech production. Behav Brain Sci 1999;22:1-75.

Liberman AM, Mattingly IG. The motor theory of speech perception revised. Cognition 1985;21:1-36.

Marslen-Wilson WD. Functional parallelism in spoken word-recognition. Cognition 1987;25:71-102.

Peterson R, Savoy P. Lexical selection and phonological encoding during language production: evidence for cascade processing. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 1998;24:539-57.

Perani D, Saccuman MC, Scifo P et al. Neural language networks at birth. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:16056-61.

Pulvermüller F, Huss M, Kherif F et al. Motor cortex maps articulatory features of speech sounds. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:7865-70.

Rauschecker JP, Scott SK. Maps and streams in the auditory cortex: non-human primates illuminate human speech processing. Nat Neurosci 2009;12:718-24.

Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM et al. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. Nat Neurosci 2008;11: 426-28.

Saur D, Schelter B, Schnell S et al. Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. Neuroimage 2010;49:3187-97.

Scott SK. How might we conceptualize speech perception? The view from neurobiology. J Phon 2003;31:417-22.

Scott SK, Wise RJS. The functional neuroanatomy of prelexical processing in speech perception. Cognition 2004;92:13-45.

Warrington EK, Shallice T. Category specific semantic impairments. Brain. 1984;107:829-53.

Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. Science 1992;256:846-49.

Revisiones

Catani M, Jones DK. Perisylvian language networks of the human brain. Ann Neurol 2005;57:8-16.

Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. Physiol Rev. 2011;91:1357-92.

Gervain J, Mehler J. Speech perception and language acquisition in the first year of life. Annu Rev Psychol 2010;61:191-218.

Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. Trends Cogn Sci 2005;9:416-23.

Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 2007;8:393-402.

Kuhl PK, Conboy BT, Coffey-Corina S et al. Phonetic learning as a pathway to language: new data and native-language magnet theory expanded (NLM-e). Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008;363:979-1000.

Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. Trends Cogn Sci 2000;4: 463-70.

Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). Annu Rev Psychol 2011;62:621-47.

Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci 2003;4:469-80.

Lotto AJ, Hickok GS, Holt LL. Reflections on mirror neurons and speech perception. Trends Cogn Sci 2009;13:110-4.

Mahon BZ, Caramazza A. Concepts and categories: a cognitive neuropsychological perspective. Annu Rev Psychol 2009;60:27-51.

Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. Annu Rev Psychol 2003;54:55-89.

Pulvermüller F, Fadiga L. Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. Nat Rev Neurosci 2010;11:351-60.

Saffran E. Aphasia and the relationship of language and brain. Semin Neurol 2000;20:409-18.

Werker JF, Tees RC. The organization and reorganization of human speech perception. Annu Rev Neurosci 1992;15:377-402.

Zatorre RJ, Belin P, Penhune V. Structure and function of auditory cortex: music and speech. Trends Cogn Sci 2002;6:37-46.

Libros

Crystal D. A dictionary of linguistics & phonetics. Oxford: Blackwell Publishing, 1997.

Duvernoy HM. The human brain. Berlin: Springer-Verlag, 1991.

Fernández EM, Smith Cairns H. Fundamentals of psycholinguistics. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.

Frazier L. Theories of sentence processing. En: Garfield JL, ed. Modularity in knowledge representation and natural-language understanding. Cambridge: MIT Press, 1987, p. 291-307.

Gaskell MG, ed. The Oxford handbook of psycholinguistics. Oxford: Oxford University Press, 2010.

Gazzaniga MS, ed. The new cognitive neurosciences; cap. 10. Language. Cambridge: MIT Press, 2010.

Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders, 2ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

Hillis AE. The handbook of adult language disorders. New York: Taylor & Francis, 2002.

Ivry RB, Robertson LC. The two sides of perception. Cambridge: MIT Press, 1998.

Jusczyk PW. The discovery of spoken language. Cambridge: MIT Press, 1997.

Laine M, Martin N. Anomia. New York: Psychology Press, 2006.

Luria AR. El cerebro en acción. Barcelona: Martínez Roca, 1974.

Rodríguez-Fornells A, Cunillera T, Mestres A, de Diego-Balaguer R. Event-related brain potentials applied to the study of language and second language learning. En: Cabré MonnéT, ed. Lingüística teórica: anàlisi i perspectives II (Monografias del Catalan Journal of Linguistics). Bellaterra: UAB, 2007.

Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience. 2ª ed; cap. 10. The speaking brain. New York: Psychology Press, 2010, p. 202-33.

Representación numérica

20

J. M. Serra Grabulosa

Resumen conceptual

- ✓ ¿Cuántas horas faltan para las 17:00? ¿Qué número es mayor, el 389 o el 401? Sea fácil o difícil responder ambas preguntas, el concepto de magnitud está en la base de los procesos que hacen falta para responder correctamente a ellas. El concepto de magnitud debe entenderse como un concepto que permite cuantificar la realidad, facilitando una mejor adaptación al entorno, ya que facilita escoger una u otra opción en función del número de elementos o calculando el tiempo entre dos hechos.
- ✓ Como sucede con otras funciones cognitivas, el procesamiento numérico depende del correcto funcionamiento de regiones cerebrales especializadas, que son comunes a diversas especies y que en el ser humano se desarrollan e interactúan hasta alcanzar niveles muy superiores a los de otras especies.
- ✓ A lo largo de los últimos años se han ido identificando la mayor parte de estas regiones cerebrales, en especial gracias a la incorporación por parte de la neurociencia de técnicas no invasivas de visualización del cerebro, por ejemplo, la imagen por resonancia magnética cerebral, en sus modalidades estructural y funcional.
- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiarán cuáles son las bases cerebrales del procesamiento numérico y se describirá un trastorno del aprendizaje en el que se ve afectada la correcta adquisición de las habilidades aritméticas, la discalculia del desarrollo.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer qué capacidad numérica tienen otras especies animales.
- Conocer cómo se desarrolla el procesamiento numérico en el ser humano.
- Saber identificar las bases cerebrales de la representación numérica.
- Describir las principales alteraciones relacionadas con las lesiones de las regiones cerebrales que sustentan el procesamiento numérico.

DESARROLLO DE LAS CAPACIDADES NUMÉRICAS

En la vida de cualquier persona, los números la bombardean constantemente. Los utiliza para tomar el autobús adecuado, para saber el día y la hora, para ir de compras, para telefonear a sus amigos, para recordar las fechas de aniversario, etc. Aquello que hace que los números sean tan especiales es su gran flexibilidad y versatilidad: pueden utilizarse para cualquier cosa imaginable y pueden encontrarse en cualquier formato: palabras (uno, dos, tres, mil), números arábigos (1, 2, 3, 1.000), números romanos (I, II, III, M), patrones en un dado, en las cartas o en el dominó, así como también en expresiones aritméticas (3×5), en procedimientos aritméticos (restar llevando) o en leyes aritméticas ($ax^2 + bx + c = 0$). Es evidente, pues, que los números forman parte del día a día. ¿Dónde se aprende su significado? ¿Desde qué edad los utiliza la persona? ¿Hay algún mecanismo innato que ayude a comprender el significado de los números? Todas estas preguntas son de difícil respuesta, aunque las investigaciones realizadas en los últimos años, en gran medida gracias al desarrollo de las técnicas de neuroimagen, han permitido responder parcialmente algunos de estos interrogantes.

Al igual que sucede con otras capacidades intelectuales, el procesamiento numérico y el cálculo se desarrollan mediante la escolarización, de manera que progresivamente se van asumiendo una serie de competencias. Ahora bien, ¿cuál es el punto de partida de este desarrollo? Los estudios científicos recientes parecen indicar que el cerebro del ser humano ya está preparado desde el nacimiento para distinguir grupos de objetos según el número de elementos que los forman. Es decir, el ser humano parece disponer de un mecanismo básico de procesamiento numérico, sobre el que posteriormente se desarrollarán los aprendizajes numéricos y de cál-

culo. Este mecanismo innato no es exclusivo del ser humano, sino que también ha sido descrito en otras especies animales, y neuroanatómicamente depende del surco intraparietal. Las alteraciones de esta región cerebral ocasionan déficit en las capacidades de procesamiento numérico y cálculo, como se ha observado en la discalculia.

A lo largo de este primer punto se comentarán las características del desarrollo de los aspectos básicos de las capacidades numéricas y del cálculo, sobre las que se trabajarán posteriormente las competencias propias del currículo escolar.

Sentido numérico

La cuantificación de los elementos que forman parte del entorno es una capacidad básica no sólo del ser humano, sino también de otras especies animales, que contribuye a la adaptación del organismo a su medio. Esta capacidad, denominada *sentido numérico* o *numerosidad (numerosity)*, permite percibir el número de objetos que componen un grupo de forma aproximada y distinguir entre «mucho» y «poco». Los estudios realizados hasta la actualidad parecen indicar que este sentido numérico es innato, tanto en el ser humano como en otras especies animales, habiéndose detectado en antibios, aves y varios mamíferos como los ratones, los delfines y los chimpancés (Recuadro 20-1).

Aun siendo innato, el sentido numérico se consolida a lo largo del desarrollo, facilitando el desarrollo de otras habilidades numéricas y de cálculo. El buen funcionamiento del sentido numérico implica que:

- Se entiende el principio de correspondencia de uno a uno.
- Se entiende que los conjuntos de elementos tienen propiedades numéricas, de manera que variando estos conjuntos, estas propiedades se modifican (los conjuntos crecen, disminuyen o se equiparan).
- Los conjuntos de elementos no tienen que ser visibles, sino que pueden hacer referencia a elementos auditivos, sensitivos o abstractos, como las ideas y los deseos.
- Se pueden identificar pequeñas cantidades sin necesidad de emplear el código verbal (hasta cuatro elementos).

Recuadro 20-1. Capacidades numéricas de los animales

Un hecho de especial interés en el estudio de las capacidades numéricas de los animales lo marcó un caballo alemán, al que se atribuían capacidades aritméticas propias del ser humano, como sumar, restar y multiplicar entre otras. Famoso por suponérsele estas habilidades, era mostrado en lugares públicos, donde se exhibía ante una numerosa audiencia. Cuando su cuidador le pedía que hiciera una operación, por ejemplo, sumar 3 + 4, él respondía dando 7 coces al suelo, lo que sorprendía tanto a cuidador como espectadores, provocando entusiastas aplausos. No obstante, después de someter al caballo a un minucioso análisis, se concluyó que las supuestas habilidades del caballo *Hans* eran producto de cómo éste percibía las reacciones de la audiencia. Por el interés y la polémica que suscitó, al caballo se lo bautizó como *Clever Hans* (Fig. 20-1) y al fenómeno se lo llamó *Efecto Clever Hans*.

Figura 20-1. El caballo *Hans* en una fotografía tomada durante una de sus representaciones.

En el ser humano, el sentido numérico es la base sobre la que se construye una capacidad numérica más compleja, dependiente de la escolarización. Estudios realizados en bebés ya han observado cierto grado de capacidad numérica. No obstante, este sentido numérico básico no explica la complejidad del conocimiento matemático en los adultos, de manera que la mayor parte de los conocimientos y habilidades se desarrollan con la escolarización y con la participación del lenguaje (v. cap. 19).

Los bebés de pocos meses tienen aún poco desarrollados los sistemas sensoriales, por lo que los estudios que se realizan con ellos son muy simples. Uno de los mecanismos de aprendizaje utilizados para el estudio de la numerosidad en bebés ha sido el de la habituación. Tal como hemos visto en el capítulo 18, la habituación es un tipo de aprendizaje que se manifiesta tanto a nivel sináptico como conductual, siendo considerado un mecanismo con el que se filtran los estímulos según su relevancia y en función de las necesidades propias del organismo, de manera que permite responder adaptando mejor la conducta del organismo al entorno. Concretamente, la habituación se caracteriza por el hecho de que la presentación repetitiva del mismo estímulo ocasiona una disminución de la respuesta a éste.

Aprovechando que a los bebés les gusta mirar hacia objetos y situaciones novedosas y pierden interés si se les presenta el mismo estímulo repetidamente, la habituación ha sido utilizada en el estudio de sus capacidades numéricas. El primer estudio realizado al respecto fue el de P. Starkey y R. G. Cooper en 1980, quienes observaron que los bebés de 4 meses ya eran capaces de discriminar si en los estímulos presentados había 1, 2 o 3 elementos. Poco después, S. E. Antell y D. P. Keating observaron que los bebés de pocos días ya eran capaces de discriminar entre dos cantidades relativamente pequeñas. Si se les presentaba una serie de tres puntos, aunque fuera en diferentes configuraciones, se habituaban y perdían el interés. Pero si después se presentaba un estímulo de dos puntos recuperaban el interés (se deshabituaban). Y de la misma manera que había pasado con los tres puntos, si se mostraban repetidamente estímulos de dos puntos los bebés se volvían a habituar y perdían el interés, el cual se recuperaba variando de nuevo el número de estímu-

los, repitiéndose el patrón de habituación-deshabituación a lo largo de la serie de estímulos. Resultados parecidos habían sido encontrados poco antes por M. S. Strauss y L. E. Curtis en bebés y usando estímulos diferentes y variados como llaves y naranjas, lo que sugiere que es el número de elementos del conjunto lo que provoca la habituación y no los objetos en sí mismos. Más recientemente, en 2006, la incorporación de la neuroimagen al estudio de las capacidades numéricas en niños de pocos años ha permitido delimitar las regiones cerebrales que sustentan el sentido numérico y demostrar que es una capacidad que se desarrolla antes de la escolarización.

> La utilización de la imagen por resonancia magnética funcional (RMf) ha sido clave en la obtención del conocimiento relativo al sustrato neural de la numerosidad, ya que permite visualizar de forma no invasiva qué regiones cerebrales están activas a lo largo del tiempo que se realiza la resonancia.

Utilizando un diseño innovador, Cantlon et al. evaluaron qué regiones cerebrales se encargaban de procesar la magnitud, comparando los resultados observados entre niños y adultos. Para ello diseñaron una tarea en la que la magnitud estaba representada por estímulos formados por un número variable (16 o 32) de elementos (círculos, cuadrados y triángulos). Los estímulos se presentaban rápidamente (un estímulo por segundo y medio), de forma que predominaban los estímulos con 16 elementos (estímulos repetidos) respecto a los de 32 elementos (estímulos desviados por número) o respecto a los estímulos con elementos diferentes (estímulos desviados por forma, en los que variación se producía en la forma del elemento, no en el número) (en ambos casos la relación repetido: desviado era de 2:1). Simultáneamente, se llevaba a cabo una RMf, con el fin de evaluar las regiones cerebrales responsables de la detección del cambio en el número de puntos presentados. Los resultados pusieron de manifiesto la activación del surco intraparietal bilateral en el procesamiento de la magnitud, observándose un incremento de la señal cuando se presentaban los estímulos desviados y, en cambio, una disminución ante presentaciones sucesivas del estímulo estándar. Por su parte, cuando los cambios se producían en la dimensión «forma», el surco intraparietal no modificaba su actividad. Un aspecto interesante del estudio fue observar que el patrón de activación observado en niños era el mismo que el observado en adultos durante la realización de la misma tarea, lo que refuerza la idea de que el surco intraparietal es la región cerebral responsable del sentido numérico básico, manifestándose desde los primeros estadios del desarrollo.

¿Existe un límite de elementos en el sentido numérico? La respuesta es que sí, que el sentido numérico está limitado a una pequeña cantidad de elementos. Y, ¿qué cantidad máxima de elementos se pueden percibir sin tener que contar? Todo parece indicar que este «límite superior» es de 4 elementos, tanto en niños como en adultos, y que estaría determinado por las propias características del sistema perceptivo visual.

El concepto de numerosidad lleva implícito algo más que determinar a simple vista si dos conjuntos de elementos son iguales o no. También implica la habilidad para conocer que el conjunto varía si se añaden o se quitan elementos. Y parece ser que los bebés tienen también esta capacidad. Un estudio muy revelador al respecto es el realizado por K. Wynn en la década de 1990, en el que observó cómo respondían bebés de 4-5 meses de edad si se modificaba un conjunto inicial de elementos. Para ello utilizó muñecas, de manera que en cada ensayo mostraba una o dos muñecas, escondiéndolas a continuación detrás de una cortina. Cuando retiraba la cortina, registraba el tiempo que el bebé miraba las muñecas, observando que si durante el «amago» había retirado o añadido una muñeca, el bebé pasaba más tiempo mirándolas que si el número de muñecas era igual. El autor del estudio interpretó estos resultados acorde con la existencia de un sentido numérico innato, ya que la razón de mirar más tiempo cuando había habido variaciones era porque se violaba la *expectancia* numérica, es decir, el número de muñecas que se esperaba encontrar detrás de la cortina (v. Material web. Contenido complementario. Sentido numérico).

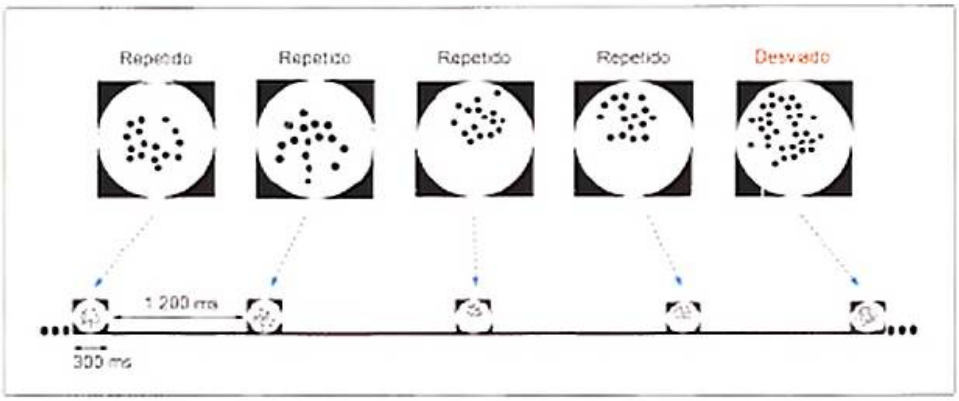


Figura 20-2. Representación de la secuencia de estímulos utilizada en el estudio de Cantlon et al. (2006) para localizar las regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento de la magnitud. Como se aprecia en la imagen, los estímulos de 16 elementos se repetían a intervalos de 1,5 segundos (1.500 ms), con el fin de habituar la respuesta cerebral a la magnitud. Para cada estímulo, en cambio, la distribución y el área empleada variaban, de manera que sólo se producía habituación para la cantidad de elementos. Pasados un mínimo de 8 y un máximo de 12 estímulos repetidos, aparecía en pantalla un estímulo desviado (32 elementos), que deshabituaba la respuesta cerebral en aquellas zonas encargadas de procesar la magnitud. Los estímulos de la imagen han sido creados con un *software* especial desarrollado por el equipo de la Unidad 562 del *Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale* (INSERM). Para más detalles se puede consultar el trabajo de Piazza et al. (2004).

En resumen, hasta la actualidad, los estudios realizados apuntan a que el surco intraparietal es la región responsable del sentido numérico, ya que éste es innato, manifestándose desde los primeros meses de vida. Posiblemente este hecho tenga un significado adaptativo muy importante, ya que es una función que permite cuantificar de forma automática el entorno circundante, para actuar sobre él en función del número de estímulos presente. En el ser humano, el sentido numérico es la base sobre la que se desarrollan otras capacidades numéricas, como contar y calcular.

Respondiendo a la pregunta: ¿cuántos animales hay en este dibujo?

El desarrollo del sistema numérico verbal se realiza en la etapa preescolar, desde los 2 a los 6 años. Durante este tiempo, se aprende a asociar las cantidades a una palabra numérica (•••/tres). Se adquieren las habilidades de contar en voz alta y se desarrollan estrategias para contar. Los estudios realizados hasta el momento indican que esta función se localiza en la región prefrontal izquierda y en la circunvolución angular izquierdo. Una alteración en el desarrollo del lenguaje puede ocasionar un retraso en la adquisición de la habilidad para contar y en el almacenaje de hechos numéricos y aritméticos, por ejemplo, las tablas de multiplicar. Al respecto, la presencia de dislexia es un factor que altera considerablemente la adquisición de las habilidades numéricas y de cálculo, siendo uno de los signos más evidentes las dificultades que se presentan en el aprendizaje de las tablas de multiplicar. Asimismo, la presencia de alteraciones atencionales y en la memoria de trabajo repercute negativamente en el proceso de contar, como se observa, por ejemplo, en el caso del trastorno por déficit de atención, con hiperactividad o sin ella.

El concepto de cardinalidad o numerosidad se refiere a la asignación numérica cuantitativa que se aplica al número de elementos de un conjunto. Sería el equivalente a responder a la cuestión: ¿cuántos? Se aplica tanto a cantidades discretas como a medidas continuas.

Por otra parte, la correspondencia de «uno a uno» es una habilidad que se desarrolla a partir de los 2 años, durante la adquisición del sistema numérico verbal. Durante estas fases iniciales, las palabras que representan a los números son vistas como meras etiquetas, sin una asociación con el conjunto final de objetos. Más adelante, ya a los 3 años y medio, los niños son capaces de contar hasta 3, con correspondencia de «uno a uno», en voz alta o interiormente, y responder a la pregunta ¿cuántos elementos hay en total? A partir de este momento ya se utiliza el contar para conocer el total elementos de un conjunto, por lo que se aplica el principio de cardinalidad.

No obstante, el desarrollo de estas capacidades podría realizarse siguiendo otros mecanismos, por lo que habrá que seguir investigando sobre ello, como afirmaba Jean Piaget. Para él, el concepto de numerosidad se desarrolla a partir de conceptos lógicos y de razonamiento, aproximadamente a los 6 años.

La habilidad para contar implica diferentes aprendizajes, como el aprendizaje de las palabras para contar (el desarrollo del sistema numérico verbal), la coordinación entre la producción de las palabras y la identificación de los objetos que se han de contar, y la correspondencia «uno a uno», de manera que cada elemento del conjunto sea contado una sola vez.

Principios básicos de aritmética

La habilidad para contar está en la base del desarrollo de las operaciones aritméticas elementales: la suma, la resta, la multiplicación y la división. En todas estas operaciones, la magnitud de los números representados es un aspecto muy importante, ya que la manipulación de números grandes afecta a la dificultad del proceso.

La importancia de la magnitud: la magnitud de los números interviene de forma determinante en la realización de tareas aritméticas, en especial en las de cálculo aproximado. Estudios realizados midiendo el tiempo de reacción así lo indican, como se describe a continuación:

- Cuando se comparan 2 números entre sí, y a igual distancia numérica, la discriminación entre ellos empeora a medida que se incrementan sus valores numéricos. Es decir, es más difícil decidir qué valor es mayor entre 9 y 8 que entre 3 y 2 (en este último caso se tarda menos). A este efecto se lo denomina *efecto del tamaño*.
- Igualmente, cuando se comparan dos números entre sí, el tiempo que se tarda en identificar cuál de los dos es mayor o menor depende de la diferencia entre ambos (distancia numérica): a mayor distancia entre ellos, menos tiempo. Es decir, se tarda más en decidir cuál de dos números es mayor cuando se presentan el 9 y el 8 que cuando se presentan el 9 y el 2. A este segundo efecto se lo denomina *efecto de la distancia*.

Estos dos efectos se han explicado desde la presunción de que los números naturales se pueden representar mediante distribuciones en un continuo interno, similar a una línea numérica orientada de izquierda a derecha, que comienza en el 0 y avanza hacia la derecha.

¿Cuántos son 3 + 4? y ¿5 – 2?

La realización de las sumas lleva implícito el hecho que se entienda que hay que unir dos conjuntos de elementos y contar el total de éstos. Ello se puede conseguir a través de diferentes estrategias:

1. Contar todos los elementos: siguiendo esta estrategia, para calcular 3 + 5 se contarían «uno, dos y tres» por un lado, y «uno, dos, tres, cuatro y cinco» por otro lado, represen-

tando el número final de ambos pasos mediante los dedos. Una vez hecho esto, se cuentan todos los dedos dando por resultado «8».

2. Contando desde el primero. En este caso no sería necesario contar todos los sumandos, sino que partiendo del primero se añadirían tantos dedos como elementos hay en el segundo sumando: «cuatro, cinco, seis, siete, ocho».
3. Contando desde el mayor. Es más eficiente y con menos posibilidades de equivocación, comenzar a contar desde el número mayor. En el ejemplo, se partiría desde el 5 y se le sumaría el sumando pequeño: «seis, siete, ocho».
4. El resultado de la suma de dos conjuntos de elementos se memoriza como *hecho numérico*. Es decir, se aprende que «3 + 5 = 8», de manera que cuando se presenta esta operación se recupera el resultado de la memoria. Ésta es la estrategia que utiliza el adulto.

Estos pasos son secuenciales, aunque en la mayoría de los casos se solapan parcialmente unos con otros. Es decir, cuando el niño ya ha aprendido a utilizar la estrategia del paso 3, en algunas ocasiones aún sigue utilizando la estrategia del paso 2. El aprendizaje de la resta es similar, aunque más complejo, y normalmente representa más dificultad, lo que se refleja en las mayores dificultades para memorizar hechos numéricos relacionados con la resta.

Multiplicación y división

La multiplicación y la división se introducen después de las sumas y las restas, explicándose en términos de sumas y restas repetidas para la multiplicación y la división, respectivamente.

No obstante, ambas implican aprendizajes más complejos, ya que en algunos casos los números deben ser entendidos como *cantidades intensivas* más que *cantidades extensivas*. Por ejemplo, si se vierte el contenido de un vaso de agua a 40 °C a otro vaso con agua también a 40 °C, ¿cuál será el resultado final? La mayoría de los niños entre 6 y 8 años diría que el agua resultante estará a más temperatura que las de los 2 vasos iniciales, cuando no es así. En este sentido, las cantidades intensivas presuponen que en una suma de elementos no hay que sumar todas las cantidades o cualidades, ya que algunas varían y otras se mantienen.

La división también introduce los números racionales, apareciendo los decimales y las fracciones. Hasta que esto ocurre, el niño sólo ha tenido que enfrentarse a «la mitad», por lo que es un salto cualitativamente grande.

> La adquisición de la capacidad de cálculo no emerge de forma espontánea, sino que el propio desarrollo, a partir del sentido numérico innato, la facilita. No obstante, la escolarización tiene un peso muy importante, en especial para aquellas operaciones más complejas.

¿CÓMO PROCESA EL CEREBRO HUMANO LA INFORMACIÓN NUMÉRICA?

El procesamiento numérico y el cálculo son capacidades complejas, que implican la participación de diferentes capacidades cognitivas (Fig. 20-3), por lo que su sustrato neural se encuentra distribuido en diferentes áreas y/o regiones tanto corticales como subcorticales, conectadas entre sí formando redes neuronales complejas.

> El cálculo es una habilidad multifactorial, que implica la utilización de capacidades verbales, atencionales, espaciales, memorísticas y ejecutivas. Esta multifactorialidad hace que se puedan producir dificultades de índole diversa en el procesamiento numérico. Por ejemplo, lesiones en el área de la comprensión del lenguaje (v. cap. 19), localizada en el hemisferio izquierdo en la mayoría de las personas (v. cap. 18), pueden producir déficits en la comprensión y la producción de números, con las consecuentes alteraciones en la realización de las operaciones matemáticas. Por otro lado, las lesiones en el hemisferio derecho provocan alteraciones en la organización espacial de las cantidades y en la comprensión y la resolución de problemas abstractos.

Los primeros estudios sobre las bases neurales de las habilidades numéricas se realizaron a principios del siglo pasado. Entre ellos cabe destacar las observaciones hechas por J. Gerstmann, que asociaron las lesiones de la circunvolución angular izquierda con una tétrada de signos conocida como síndrome de Gerstmann: alteraciones en tareas de cálculo, agnosia digital, confusión en la orientación derecha-izquierda y agrafía.

Más recientemente, en la década de 1980, se iniciaron los estudios expresamente dirigidos a buscar las bases neurales del procesamiento numérico y el cálculo. El primero fue realizado mediante la tomografía por emisión simple de fotones (SPECT), observándose que la circunvolución angular era clave en las tareas de cálculo mental. Posteriormente, el uso de otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la RMf puso de manifiesto la implicación de regiones prefrontales y parietales en tareas de cálculo. Desde entonces

Figura 20-3. El procesamiento numérico y el cálculo son capacidades que requieren la participación de otras funciones cognitivas. La alteración en alguna de ellas puede causar dificultades en la realización de tareas numéricas.

hasta la actualidad, numerosos estudios han puesto de relieve la importancia de estas y otras regiones en el procesamiento numérico y el cálculo.

Lóbulo parietal

El lóbulo parietal forma parte del sustrato neural de diferentes funciones cognitivas, como la percepción y la atención (v. caps. 9 y 15, respectivamente). Diversas zonas de la región parietal, además, están especializadas en el procesamiento numérico y el cálculo, como se describe a continuación.

Surco intraparietal

En la actualidad existe un amplio consenso entre la comunidad científica en identificar el surco intraparietal como la región clave para el procesamiento numérico y el cálculo, tanto en el ser humano como en otras especies animales (fig. 20-4). Ello sugiere que el procesamiento numérico es biológicamente relevante para la evolución de las especies.

En numerosos estudios en los que se manipulan aspectos relacionados con la magnitud, y usando una amplia variedad de tareas y metodologías, se observan activaciones del surco intraparietal, incluso en situaciones en las que el participante no es consciente de los aspectos numéricos de la tarea que realiza. El surco intraparietal y las regiones adyacentes responden también a tareas en las que la magnitud se expresa en tiempo, tamaño o velocidad, lo que ha llevado a proponer que esta área responde a la magnitud independientemente del formato en que se presenta.

Figura 20-4. Localización del surco intraparietal, visualizado en imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 (**A**, corte coronal; **B**, corte sagital; **C**, corte horizontal) y en un modelo tridimensional de la corteza cerebral (**D**).

> Inicialmente se consideraba que el surco intraparietal participaba sólo de los aspectos no simbólicos del procesamiento numérico, pero hoy en día se sabe que el surco intraparietal es el sustrato neural del sentido numérico, siendo clave tanto en los aspectos simbólicos como en los no simbólicos del procesamiento numérico. Algunos estudios incluso han ido más allá, proponiendo que una parte del surco intraparietal, el segmento horizontal, sería responsable del procesamiento de la magnitud.

> Los aspectos simbólicos del lenguaje numérico se refieren a la representación de la magnitud mediante dígitos, mientras que los aspectos no simbólicos se refieren a la utilización de diferentes tipos de estímulos como puntos, ángulos o líneas para representar la magnitud.

Los estudios realizados mediante la imagen por RMf han puesto de manifiesto que el surco intraparietal se activa durante la realización de tareas de cálculo, tanto de cálculo exacto como de cálculo aproximado. En estos estudios se ha separado la activación relacionada con los aspectos atencionales, espaciales y de movimientos de los ojos y los dedos, propios de las tareas empleadas, de los aspectos relacionados con el cálculo propiamente dicho, observándose que las activaciones del surco intraparietal están exclusivamente relacionadas con el procesamiento numérico. En algunos trabajos se ha llegado incluso a proponer que el surco intraparietal se activaría por la mera presencia de estímulos numéricos. Por ejemplo, E. Eger et al. estudiaron la activación cerebral relacionada con los mecanismos de detección de los estímulos, para lo que usaron diferentes tipos de estímulos: números y letras y colores, en las modalidades auditiva y visual. Los resultados de su estudio pusieron de manifiesto que el surco intraparietal se activaba solo ante la presencia de los estímulos numéricos (en ambas modalidades), por lo que concluyeron que esta región se relacionaba específicamente con el procesamiento numérico incluso por la mera presentación de estímulos numéricos, sin una tarea aritmética o de comparación asignada.

> Investigaciones recientes sostienen que el surco intraparietal responde selectivamente a estímulos numéricos o relacionados con la cantidad siempre y cuando éstos tengan algún significado semánticamente cuantitativo, es decir, la mera presencia de estímulos numéricos no sería suficiente para activar el surco intraparietal. Por otra parte, también son numerosos los estudios que indican que el surco intraparietal es una región clave para el procesamiento de los aspectos no simbólicos del procesamiento numérico.

Uno de los primeros estudios en poner de manifiesto este hecho fue el realizado por W. Fias et al. En este trabajo se presentaban parejas de números, líneas y ángulos, y se pedía a los participantes que identificaran el elemento de la pareja que representaba una mayor cantidad (la otra más grande, la línea más larga y el ángulo más grande, respectivamente). Los

resultados mostraron la activación del surco intraparietal en estas tres tareas de comparación, por lo que se podía concluir que el surco intraparietal interviene en el procesamiento numérico independientemente del tipo y el formato de estímulo utilizado.

En la misma línea, diversos trabajos realizados recientemente utilizando un paradigma de habituación observaron la participación del surco intraparietal en el procesamiento de los aspectos no simbólicos del procesamiento numérico, ya desde etapas tempranas del desarrollo (v. Sentido numérico, antes).

> **El paradigma de habituación: la base de este paradigma se encuentra en el hecho de que la respuesta neural a un estímulo se reduce cuando éste se presenta repetidamente, y se recupera cuando se varían las características del estímulo. Esta adaptación neural se reflejaría en una disminución de la señal de RMf, indicando que las neuronas predicen con mayor fiabilidad el estímulo que se presenta. Este paradigma se ha utilizado para activar las regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento numérico.**

En estos trabajos, se ha observado que la respuesta neural disminuye cuando se repite la presentación de conjuntos con el mismo número de elementos, mientras que aumenta cuando se varía el número de elementos (cambio de magnitud). La relación entre la respuesta neuronal y el cambio en el número de estímulos ha sido estudiada en diferentes trabajos, entre los que destacan los de Piazza et al., observándose que el surco intraparietal modifica su patrón de activación según lo establecido en la ley de Weber-Fechner. Concretamente, se ha observado que el surco intraparietal modifica su respuesta progresivamente según el cambio de magnitud de los estímulos, de manera que la mínima adaptación (y, por lo tanto, la mayor cantidad de señal) se produce cuando hay una diferencia del doble entre los estímulos repetidos y los novedosos. De los resultados obtenidos también se deduce que la representación del sentido numérico se realiza en una escala logarítmica comprimida, de manera que las mismas neuronas responderían a diferentes cambios de magnitud. No obstante, las limitaciones propias de la imagen por RMf impiden contrastar la hipótesis resultante de dicha afirmación, dejando abierta su comprobación a la realización de futuros estudios.

> **La ley de Weber-Fechner establece que la percepción en los cambios de magnitud de un estímulo depende del tamaño de este estímulo. Imagínese que se sopesan 2 bolas de acero, una de 1 kg y otra de 2 kg. En este caso, detectar cuál de las 2 bolas pesa más será una tarea relativamente fácil, ya que la bola de 2 kg pesa el doble que la de 1 kg. Ahora imagínese que cambian las bolas, de manera que el peso de estas 2 nuevas es de 9 kg y 10 kg. La diferencia entre ambas sigue siendo de 1 kg. No obstante, el cambio sólo representa 1/10 parte del peso, lo cual es más difícil de detectar. Por lo tanto, a medida que el tamaño de los estímulos aumenta es necesario un cambio de magnitud mayor para detectar la diferencia.**

El estudio de pacientes con daño cerebral sugiere también que el surco intraparietal es una región clave en el procesamiento numérico. Asimismo, la aplicación en el lóbulo parietal de la estimulación magnética transcraneal (EMT), una técnica que altera temporalmente el funcionamiento de la zona donde se aplica, va en el mismo sentido. Los estudios realizados han mostrado que la aplicación de la EMT al surco intraparietal izquierdo altera el sentido numérico, causando un aumento del tiempo de reacción en tareas de comparación usando tanto estímulos simbólicos (números arábigos) como no simbólicos (conjuntos de puntos). En cambio, en tareas de estimación de magnitudes, se ha observado que es la participación del surco intraparietal derecho la región clave, ya que la aplicación de la EMT en el hemisferio izquierdo no altera dicha capacidad. Con relación al cálculo, se ha observado que la capacidad para realizar diferentes tipos de cálculo se ve alterada cuando la EMT se aplica al surco intraparietal izquierdo, pero no al surco intraparietal derecho. No obstante, el efecto de la lateralidad observado en este y otros estudios podría estar relacionado con el tipo de tarea utilizado y la frecuencia de estimulación usada.

Por otra parte, combinando la utilización de la RMf y la EMT, recientemente se ha observado que el surco intraparietal participa en tareas de cálculo, así como en la recuperación de hechos numéricos. Por un lado, la RMf ha puesto de manifiesto la activación bilateral del surco intraparietal en tareas de adición y multiplicación y, por otro lado, la aplicación de EMT al surco intraparietal, independientemente del hemisferio estimulado, parece alterar la capacidad de realizar sumas, restas y multiplicaciones.

> **La relación observada entre la actividad del surco intraparietal y las tareas de multiplicación demostraría, por lo tanto, que el surco intraparietal no sólo participa en tareas de cálculo, sino que también contribuye a la recuperación de hechos numéricos almacenados en la memoria a largo plazo, lo cual previamente se había relacionado con la actividad de la circunvolución angular más que con la del surco intraparietal.**

Por otro lado, estudios recientes realizados en niños con discalculia han detectado que las dificultades numéricas de éstos se relacionan con alteraciones de la sustancia gris del surco intraparietal y de diferentes haces de fibras de los lóbulos frontal y parietal.

Uno de los interrogantes más difíciles de responder hasta la actualidad se ha relacionado con la representación de la información numérica en el surco intraparietal, en cómo las neuronas del surco intraparietal codifican la información numérica. ¿Codifican la información de forma abstracta, independientemente del tipo de estímulo? ¿O bien en diferentes zonas del surco intraparietal hay neuronas especializadas para diferentes tipos de notación de los estímulos? Es decir, en el surco intraparietal, ¿hay un mismo mecanismo de codificación de la información numérica para todo tipo de estímulos? Si así fuera, la red neuronal que codifica la información numérica sería insensible al formato en que ésta se presenta, mientras que si la representación no fuera abstracta, sería sensible al

formato en el que se presenta. Inicialmente, los resultados de los diferentes estudios apuntaban a una representación abstracta de la información numérica, como se desprendía de los resultados de los estudios de habituación. La hipótesis de partida de estos trabajos era que si la representación de la magnitud en el surco intraparietal era abstracta, el surco intraparietal debía modificar su patrón de activación según las variaciones en el tamaño o magnitud de los estímulos, independientemente del tipo de estímulo utilizado (simbólico frente a no simbólico). Los resultados de los primeros estudios confirmaban esta hipótesis, es decir, la existencia de una representación abstracta de la numerosidad en el surco intraparietal.

No obstante, estudios recientes parecen indicar que no es así, sino que diferentes grupos neuronales del surco intraparietal responden selectivamente a la información numérica según el formato en la que ésta se presenta, aunque hacen falta más trabajos para confirmarlo. De hecho, algunos estudios previos también apuntaban en esta dirección, habiéndose observado que el surco intraparietal izquierdo y el derecho responden de forma diferente a los números en formato escrito o verbal. Entonces, ¿por qué esta discrepancia entre diferentes estudios? Uno de los aspectos que más ha desconcertado a los investigadores a la hora de responder a este interrogante es que mientras los estudios con seres humanos indicaban que el procesamiento de los estímulos se hacía de forma abstracta, independientemente de su notación, estudios neurofisiológicos unicelulares realizados en primates no humanos habían puesto de manifiesto que la mayoría de las neuronas del surco intraparietal izquierdo y del derecho respondían selectivamente a un formato numérico o a otro, mos-

Recuadro 20-2. Procesamiento numérico en primates no humanos

La capacidad numérica no es exclusiva del ser humano. La subsistencia de muchas otras especies animales depende en gran medida de la habilidad que tienen para valorar cantidades, por ejemplo, la cantidad de depredadores a los que tienen que hacer frente. Evidentemente, la capacidad numérica de estos animales es mucho más simple que la capacidad numérica humana, pero, como ponen de manifiesto numerosos estudios, parece ser que podrían tener un origen filogenético común.

El interés por el conocimiento sobre las capacidades numéricas de otras especies animales diferentes de la humana está documentado por primera vez a principios del siglo pasado, en el estudio de las capacidades cognitivas de dos monos *Rhesus* (*Macaca mulattal*) en cautividad. En este estudio se observó que eran capaces de distinguir elementos entre un conjunto según la posición que ocupaban, aunque no quedaba claro si era un reflejo de su capacidad numérica o un efecto perceptivo.

Desde entonces hasta la actualidad se han realizado numerosos estudios que investigaron la existencia de capacidades numéricas en primates no humanos. Aunque los resultados y las interpretaciones de éstos en ocasiones no son concordantes, actualmente puede afirmarse que las capacidades numéricas no son exclusivas del ser humano. Los chimpancés pueden aprender el significado de los números arábigos, lo que queda reflejado en la capacidad que tienen para relacionar conjuntos de estímulos con cifras, así como de seleccionar un número de ítems según la cifra que se les muestre. Es más, en los últimos años se ha conseguido identificar en monos grupos de neuronas que responden selectivamente a estímulos numéricos. Nieder et al., en 2002, identificaron neuronas en la región prefrontal lateral que respondían selectivamente a diferentes numerosidades. Mediante electrodos intracraneales, obtuvieron registros que indicaban que al menos 1/3 de las neuronas de la región prefrontal lateral respondían selectivamente a la numerosidad. En esta misma línea, posteriormente se han localizado neuronas en la corteza parietal superior que respondían a la numerosidad, utilizando una original tarea, en la que los animales debían realizar o no una acción aprendida teniendo en cuenta el número de veces que ya la habían realizado. Recientemente, los mismos autores han constatado el papel de esta región parietal en el procesamiento numérico, ya que su inactivación temporal mediante la inyección de muscimol altera el rendimiento en la citada tarea y, por lo tanto, entorpece el procesamiento de la numerosidad.

En otro estudio realizado con monos, Nieder y Miller identificaron un grupo de neuronas del surco intraparietal que respondían a diferentes tamaños de conjuntos de puntos durante la ejecución de una tarea de discriminación numérica. Algunas de las neuronas respondían preferentemente a un punto, otras a dos, otras a tres y así con diferentes cantidades. El grado de selectividad en la respuesta de las neuronas no era absoluto, de manera que una neurona que respondía a nivel máximo para cuatro puntos podía responder más débilmente a nueve o a once. Aun así, menos del 20 % de las neuronas del surco intraparietal respondían a la magnitud numérica, dando soporte al hecho que el surco intraparietal también participa en otros tipos de procesamiento.

Recientemente se ha constatado que el cerebro de los primates no humanos no sólo está preparado para procesar aspectos numéricos básicos, sino que es capaz de aprender reglas aritméticas y aplicarlas a situaciones nuevas, o en otras palabras, que es capaz de aprender principios matemáticos abstractos. Para ello utilizaron una tarea en la que los animales debían aprender a utilizar las reglas «más que» o «menos que», ante la presentación de diferentes estímulos que no se repetían. Durante la realización de esta tarea, el registro de neuronas individuales permitió identificar neuronas de la corteza prefrontal que respondían selectivamente durante la aplicación de estas reglas, lo que indicaba que formaban parte del sustrato neural del aprendizaje de reglas matemáticas abstractas.

Inicialmente, los estudios realizados en primates no humanos tenían como objetivo investigar qué tipo de habilidades numéricas podían realizar éstos. Hoy en día, además, sirven de guía para los estudios que se realizan con seres humanos, como ocurre con la localización de neuronas individuales relacionadas con diversos aspectos del procesamiento numérico. En el futuro, y con el avance de la tecnología, es de esperar que el estudio del sustrato neural del procesamiento y del cálculo pueda seguir por caminos paralelos, de manera que el conocimiento se acreciente y sirva para mejorar la detección y el tratamiento de las personas con alteraciones en estas capacidades (discalculia).

trando diferente sensibilidad a dígitos o a conjuntos de puntos. Evolutivamente, esta discrepancia entre seres humanos y primates no humanos era difícil de explicar, ya que la evolución debería haber proporcionado los mismos mecanismos de especialización para el procesamiento numérico, al menos en especies tan cercanas. Una de las posibles explicaciones a esta cuestión puede encontrarse en la técnica de exploración utilizada. Mientras en los estudios realizados en animales los registros son unicelulares, en los estudios con seres humanos la técnica más utilizada es la imagen por RMf. Esta técnica proporciona un buen equilibrio entre la resolución temporal y la espacial, de manera que puede ser utilizada para localizar activaciones cerebrales en regiones relativamente pequeñas. No obstante, en cada vóxel de 1 mm³ de las imágenes por RMf caben alrededor de 1,27 millones de neuronas. Si se tiene en cuenta que las activaciones descritas en los estudios de RMf comprenden al menos 10 vóxeles, entonces está claro que si existen diferentes neuronas para codificar diferentes tipos de estímulos, posiblemente no se puedan localizar mediante la RMf o haya que utilizar paradigmas diferentes de los utilizados inicialmente. En este sentido, Cohen Kadosh et al. utilizaron un paradigma de habituación, mediante el que estudiaron los cambios en la actividad cerebral relacionada con la magnitud alternando estímulos simbólicos (dígitos) con estímulos no simbólicos (conjuntos de puntos). Los resultados obtenidos mostraron que la representación numérica del surco intraparietal se realiza por grupos neuronales distintos según el estímulo utilizado, lo que confirmó los resultados encontrados inicialmente en los estudios con animales.

> Los números se representan en un código visuoespacial: una de las funciones del lóbulo parietal es la representación de la magnitud, ya sea en su componente espacial, en la medida del tiempo o en la cantidad numérica. En muchas ocasiones estos componentes están mezclados, de manera que la percepción de un estímulo requiere la participación simultánea de varios componentes. Asimismo, las lesiones del lóbulo parietal suelen afectar a más de uno de estos componentes. A continuación se muestran algunas evidencias de la importancia del componente espacial en el procesamiento numérico:
>
> - Cuando se presentan números en el centro de una pantalla, los números pequeños (1, 2) hacen que la atención se oriente hacia la izquierda, mientras que ante números grandes (8, 9) la atención se orienta hacia la derecha. Esto hace pensar que los números se pueden visualizar en una configuración visuoespacial particular, orientados normalmente de izquierda a derecha. Este hecho estaría relacionado con el aprendizaje que se hace de los números, de manera que el orden creciente va de izquierda a derecha (dependencia cultural).
> - Pacientes con negligencia visuoespacial (pero que no presentan discalculia) tienen dificultades en la bisección numérica. Por ejemplo, a la hora de responder qué número se encuentra justo en medio de 11 y 19, pueden responder el 17, ignorando el lado izquierdo del espacio numérico.
> - Cuando se pide a la gente que decida qué números son impares y cuáles pares, se observan respuestas más rápidas con la mano izquierda cuando los números son pequeños (hasta 4) y respuestas más rápidas con la derecha cuando son mayores. Este efecto se llama *efecto SNARC (spatial-numerical association of response code)* y se ha observado tanto en diestros como en zurdos. De todas maneras, si la tarea se aplica a personas que han aprendido a leer en sentido inverso (de derecha a izquierda) el efecto se invierte, lo que indica que esta asociación números-espacio se encuentra influida por la cultura.

> En definitiva, la cuestión de si el surco intraparietal procesa la información numérica de forma abstracta o no tiene también implicaciones clínicas, siendo importante para la elaboración de los programas de reeducación de la discalculia. En esta dirección, algunos programas de reeducación han sido elaborados a partir de la idea que trabajando los aspectos no simbólicos del procesamiento numérico se pueden mejorar los aspectos simbólicos, por ejemplo el cálculo. Los resultados de los últimos trabajos probablemente servirán para replantear algunas de estas estrategias de reeducación.

Otras regiones del lóbulo parietal

Localizada en la parte inferior del lóbulo parietal (fig. 20-5), la circunvolución angular está implicada en los procesos relacionados con el lenguaje, como la lectura o las tareas verbales de memoria a corto plazo. En este sentido, interviene en la

Figura 20-5. Localización de la circunvolución angular, visualizada en imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 (A, corte coronal; B, corte sagital; C, corte horizontal) y en un modelo tridimensional de la corteza cerebral (D).

comprensión y la expresión de números en formato verbal. A partir de los resultados de los diferentes estudios realizados, se ha propuesto que esta área forma parte del sistema lingüístico y contribuye al cálculo, en tanto que algunas tareas, como la multiplicación, requieren de un fuerte componente verbal para su resolución. Así, desempeña un papel fundamental cuando se trabaja con las operaciones llamadas hechos aritméticos, es decir, operaciones automatizadas que se almacenan en la memoria verbal y que comprenden las sumas simples (que emplean cantidades inferiores a 10) y las tablas de multiplicar.

Entre los diversos estudios realizados para determinar el papel de la circunvolución angular en el procesamiento numérico y el cálculo, es especialmente interesante el realizado por A. Ischebeck et al. en 2006, en el que se pretendía estudiar la contribución diferencial del surco intraparietal y de la circunvolución angular en tareas de cálculo. Para ello, se entrenó a los participantes en la realización de multiplicaciones y restas. Posteriormente, se les practicó una RMf mientras se les pedía que resolviesen un conjunto de operaciones aritméticas, algunas de las cuales eran las mismas que las realizadas en la sesión de entrenamiento, mientras que otras eran totalmente nuevas. Los resultados indicaron que cuando se resolvía una nueva multiplicación, se activaba el surco intraparietal bilateralmente, al igual que la región prefrontal, mientras que cuando los participantes se enfrentaban a operaciones ya entrenadas el patrón de activación cambiaba a la circunvolución angular izquierda. Estos resultados sugieren que los nuevos problemas requieren la participación del surco intraparietal para representar la magnitud de los números, además de la región prefrontal en la resolución de la operación, en los aspectos atencionales y de memoria de trabajo. En cambio, los hechos aritméticos son recuperados de la memoria por la circunvolución angular. Según éste y otros estudios realizados, la circunvolución angular izquierda sería más importante que la derecha en la recuperación de hechos aritméticos, debido al fuerte componente lingüístico de éstos. En esta misma línea, en un estudio reciente sobre el papel de la circunvolución angular derecha en tareas aritméticas (usando multiplicaciones y restas), realizado mediante electroestimulación cortical intraoperatoria, se observó que mientras la estimulación de la circunvolución angular derecha alteraba el rendimiento en tareas de sustracción, no modificaba el rendimiento en tareas de multiplicación, lo cual puede interpretarse a favor de las diferencias funcionales entre las circunvoluciones angulares derecha e izquierda.

Otro interesante estudio que corrobora la importancia de la circunvolución angular en la recuperación de hechos aritméticos y, en general, en la utilización de estrategias verbales para la resolución de operaciones aritméticas, es el realizado por Grabner et al. en 2007. Estos autores analizaron el rendimiento y los patrones de activación cerebral durante la resolución de tareas de cálculo mental, comparando dos grupos de adultos que diferían en el grado de competencia para las matemáticas (alta competencia frente a baja competencia). Los resultados indicaban que el grupo con altas competencias en matemáticas reclutaba la circunvolución angular izquierda durante la realización de los problemas propuestos, cosa que no hacía el resto de los participantes. Además, en el conjunto de la muestra se observaba una correlación positiva entre la activación de la circunvolución angular izquierda y el grado de competencia para las matemáticas.

> En conjunto, los resultados indicaban que la circunvolución angular izquierda es una región clave en los procesos automáticos y dependientes del lenguaje implicados en la realización de problemas aritméticos.

No obstante, el estudio de casos individuales algunas veces contradice los resultados de los estudios grupales, en los que se relaciona la circunvolución angular con los hechos numéricos, especialmente con la memorización y la recuperación de las tablas de multiplicar. Éste sería el caso del paciente S. S., el cual presentaba una lesión en el lóbulo parietal izquierdo que abarcaba el surco intraparietal y las circunvoluciones angular y supramarginal. Este paciente no presentaba dificultades para recordar las tablas de multiplicar y sí en cambio tenía alterada la capacidad de restar. Otro ejemplo sería el paciente F. M., el cual presentaba daño cerebral en las circunvoluciones temporales media y superior, así como en el opérculo frontal, pero sin lesiones en la circunvolución angular ni en la circunvolución supramarginal, dos zonas relacionadas con los hechos numéricos. Este paciente tenía alteraciones agudas en las tareas de multiplicación y división, pero en cambio no tenía ningún tipo de problema para realizar sumas y restas.

Por otra parte, la circunvolución angular no sólo participaría de la representación de los hechos numéricos, sino que también parece sustentar la representación cerebral no semántica de los números (procesar el dígito 4, sin asociarlo a una cantidad numérica determinada). Si bien inicialmente se había propuesto la circunvolución fusiforme como sustrato neural de esta representación, estudios recientes indican que es la circunvolución angular izquierda la que se encarga de procesar los dígitos de forma asemántica.

Finalmente, es importante destacar que la parte superior posterior del lóbulo parietal también se ha relacionado con el procesamiento numérico, encontrándose implicada en los procesos atencionales necesarios para la resolución del cálculo. Esta región se encuentra especialmente activa durante tareas de comparación numérica, de cálculo aproximado, durante la realización de restas y en tareas de contabilización. Sin embargo, el sistema parietal posterior superior es claramente multimodal y, además del cálculo, desempeña un papel de gran importancia en una amplia variedad de tareas visuoespaciales y de memoria de trabajo espacial.

> En definitiva, el surco intraparietal es una región clave en el procesamiento numérico y el cálculo. Pero no es la única región importante, sino que existen otras áreas que contribuyen a que esta función se lleve a cabo, como la circunvolución angular y la parte posterior del lóbulo parietal.

Región prefrontal

Tal como se verá en el capítulo 27, la región prefrontal es clave en cualquier aspecto de la conducta, ya que –entre otras funciones– ayuda a planificarla. Ante un determinado pro-

blema, analiza los elementos que lo componen, imagina las posibles estrategias que pueden aplicarse, ya sean nuevas o no, calcula las posibilidades de éxito de cada una de ellas, las aplica, monitoriza y comprueba si los resultados se ajustan a las expectativas, corrigiendo la respuesta en caso que sea necesario. Con relación al procesamiento numérico y el cálculo, la región prefrontal desempeña un papel clave (fig. 20-6); a continuación se señalarán las principales características de esta función de la región prefrontal.

Por un lado, si bien en el apartado anterior ha quedado más que demostrada la importancia de la circunvolución angular en la recuperación de los hechos numéricos, estudios recientes indican que la región prefrontal participaría también de esta recuperación, facilitando el acceso a la información almacenada. De esta manera, la activación y la recuperación de los hechos aritméticos necesitarían la participación de una red frontoparietal.

Por otro lado, se ha observado que en tareas de decisión sobre los resultados de operaciones aritméticas, la corteza prefrontal se activa más en niños de 8 años que en adolescentes de 19 años, mientras que estos últimos presentan más activación de la corteza parietal. Ello indicaría que los niños pequeños requieren más memoria de trabajo y recursos atencionales para llevar a cabo operaciones aritméticas que los adolescentes, lo que sugiere que el cálculo es una habilidad que en el curso del desarrollo presenta una progresiva especialización parietal, un proceso que se acompaña de una menor dependencia de los recursos de la memoria y atencionales. Asimismo, durante la ejecución de tareas de operaciones aritméticas incorrectas existe una mayor activación de la corteza prefrontal lateral izquierda y de las circunvoluciones frontales media e inferior, lo que se interpreta como el reflejo de la resolución de la interferencia creada entre el resultado calculado –en este caso, el correcto– y el que aparecía en la ecuación, el incorrecto.

Un interesante estudio es el realizado en una persona con altas capacidades para el cálculo, con el objetivo de hallar las diferencias cerebrales entre ésta y personas con habilidades para el cálculo dentro de la normalidad. En esta persona se hallaron activaciones en el área temporal medial y en la región prefrontal derecha durante las tareas de cálculo planteadas, relacionándose estas activaciones con el almacenamiento y la recuperación de la información necesaria para la resolución de las tareas de cálculo. Parece ser que el empleo de estas estrategias es lo que permitiría a las personas dotadas para el cálculo la resolución de tareas aritméticas de forma rápida y eficiente.

Entre las funciones de la corteza prefrontal en el procesamiento numérico, cabe destacar las relacionadas con la corteza cingulada, que se activa al realizar tareas aritméticas simples o de elevada complejidad aritmética. Sin embargo, se considera que no participa con una función específica, sino que actúa como «soporte», al estar implicada en funciones necesarias para llevar a término adecuadamente el cálculo, como la atención, la memoria de trabajo, la toma de decisiones, la monitorización o la selección de respuestas.

En cuanto a los cambios producidos en la corteza prefrontal durante el desarrollo relacionados con el procesamiento numérico, diversos estudios indican que el patrón de activación es muy similar entre niños y adultos, a pesar de que existen algunas diferencias atribuibles al grado de desarrollo de las distintas regiones corticales y al empleo de diferentes estrategias en la resolución de las tareas. Kawashima et al. compararon niños y adultos en la resolución de tareas aritméticas simples, y observaron que en los adultos hay una mayor bilateralización frontal, mientras que en los niños la actividad prefrontal es menor. En la resolución de tareas aritméticas complejas, los niños presentarían respecto a los adolescentes una mayor activación de la corteza prefrontal y una menor activación de la corteza parietal izquierda. Esto sugiere que los niños requieren un mayor uso de la memoria de trabajo y recursos atencionales para llevar a cabo las tareas aritméticas complejas. Los resultados indican que, durante el neurodesarrollo, el cálculo presenta una progresiva especialización parietal, acompañada de una menor dependencia de los recursos mnésicos y atencionales.

Finalmente, cabe destacar que la corteza prefrontal también contribuye a aspectos básicos del procesamiento numérico. Al respecto, en el estudio de A. Nieder y E. K. Miller realizado en monos y comentado en el anterior apartado, se observó que –además de la respuesta selectiva de las neuronas del surco intraparietal a la numerosidad– 1/3 de las neuronas prefrontales estudiadas también respondían como detectores numéricos.

Figura 20-6. Localización de la región prefrontal lateral y ventral, visualizadas en imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 (A, corte coronal; B, corte sagital; C, corte horizontal) y en un modelo tridimensional de la corteza cerebral (D).

¡ La corteza prefrontal participa tanto en la realización de operaciones aritméticas como en algunos aspectos básicos del procesamiento numérico, como la numerosidad o sentido numérico.

Otras regiones de interés

Los estudios realizados hasta la fecha han puesto de manifiesto la participación de otras regiones cerebrales en el procesamiento numérico y el cálculo; en concreto, la ínsula anterior izquierda y la corteza cerebelosa se han relacionado con la recuperación de los hechos numéricos. Ambas regiones se habían relacionado previamente con la denominación mediante confrontación visual, lo que sugiere que la respuesta a operaciones simples implica un mecanismo similar, ya que en ambos casos existe una sola respuesta válida que se asigna a un problema y que corresponde a una única palabra.

Recuadro 20-3. Modelos explicativos del procesamiento numérico y el cálculo

A lo largo de los últimos años se han realizado diferentes propuestas para explicar cómo la información numérica es procesada. De entre todas ellas destacan dos modelos neuropsicológicos, el modelo de McCloskey et al. del sistema de procesamiento numérico y del cálculo y el modelo del triple código de Dehaene et al.

La propuesta de McCloskey distingue tres componentes: el sistema de procesamiento numérico, el sistema de cálculo y el sistema de representaciones semánticas. Según este modelo, las alteraciones en uno u otro componente se manifiestan con efectos diferentes en el procesamiento numérico y el cálculo. Las características de cada uno de estos sistemas serían:

- El sistema de procesamiento numérico estaría formado por:
  - Un subsistema de entrada *(input)*, que admite diferenciaciones entre el procesamiento del código arábigo («8») y el procesamiento del código verbal («ocho»), en sus modalidades oral (fonológica) y escrita (ortográfica).
  - Un subsistema de salida *(output)* o de producción, que presenta la misma diferenciación que el subsistema de entrada.
- El sistema de cálculo, que está formado por un subsistema de cálculo mental y un subsistema de cálculo escrito. Los dos subsistemas de cálculo incluyen la capacidad de comprender los signos matemáticos, el acceso a los datos aritméticos básicos (tablas de multiplicar, sumas elementales) y el dominio de algoritmos esenciales para la resolución de las operaciones básicas (p. ej., de los mecanismos para «sumar llevando»).
- El sistema de representaciones semánticas, que codifica la información de magnitudes y actúa de intermediario en la transcodificación o traducción de un código de entrada *(input)* a un código de salida *(output)* diferentes. También actúa de intermediario en la resolución de las operaciones aritméticas.

Como ejemplo de esta alteración selectiva está el caso descrito por C. M. Temple en 1989, un niño de 11 años con un trastorno del procesamiento numérico que el autor denominó *dislexia numérica*. El niño presentaba habilidades de lectura y de deletreo normales para su edad cronológica, pero –aun así– no era capaz de leer ni de escribir los números arábigos correctamente.

Por otra parte, según el modelo del triple código el procesamiento aritmético depende de tres sistemas con funciones diferentes, organizados en módulos: el módulo verbal, el módulo visual y el módulo de magnitud. Según este modelo, las operaciones aritméticas relativamente simples, es decir, que dependen del lenguaje, son procesadas por el sistema verbal (hemisferio izquierdo), mientras que tareas más complejas, que requieren la estimación de magnitudes y la representación visual, se encuentran localizadas en los dos hemisferios, implicando los sistemas visual y de magnitud. Este modelo se sustenta en los siguientes supuestos:

- La información numérica se puede manipular en tres tipos de códigos:
  - Mediante una representación analógica de cantidades, de forma que los números se representan distribuidos sobre una línea mental de números (analógica). El sustrato anatómico de esta representación se localiza en las áreas parietales inferiores derecha e izquierda (surco intraparietal y zonas circundantes). El modelo predice que estas áreas se activan en tareas de procesamiento cuantitativo, en función de la magnitud y de la distancia numérica, pero no de la modalidad de entrada y salida ni del tipo de notación empleado. Está relacionada con la numerosidad.
  - En segundo lugar, a través de una representación de números en formato verbal-auditivo. Los números se representan mediante conjuntos de palabras, como resultado de la activación de las áreas perisilvianas posteriores del hemisferio izquierdo (circunvolución angular).
  - Finalmente, mediante una representación de números en formato arábigo. Esta representación de la forma visual arábiga implica procesos de identificación visual y se localiza en la región occipitotemporal inferior (circunvolución fusiforme) de los dos hemisferios cerebrales.
- Hay procesos que posibilitan que la información se traduzca de un código a otro (transcodificación), mediante rutas asemánticas.
- La elección de un código u otro depende del tipo de operación mental que se requiera en cada caso. Así, por ejemplo:
  - La comparación de magnitudes requiere una representación analógica de cantidades.
  - La multiplicación y las sumas simples (memorización de tablas) requieren la memoria de asociaciones verbales, y por lo tanto, el formato verbal-auditivo.
  - En las operaciones con más de un dígito (operaciones complejas), la resolución mental se realiza mediante la forma visual arábiga.

Los estudios realizados confirman sólo parcialmente ambos modelos. En términos de la representación del significado numérico, hace falta una línea mental analógica, como se propone en el modelo de triple código. Con relación a la representación de los procedimientos específicos de cálculo (suma, resta, multiplicación y división), el modelo de McCloskey et al. predice que cada uno de ellos puede estar afectado selectivamente por una lesión, hecho que apoyan los datos empíricos recogidas en algunos pacientes. En cuanto a la controversia en la transcodificación de formas arábigas a verbales, existen datos empíricos a favor tanto de la vía semántica como de la asemántica.

Por otro lado, la activación de la corteza cerebelosa durante la ejecución de multiplicaciones simples se ha relacionado con la activación de una red de representación motora digital. De hecho, la corteza cerebelosa precentral se vincula con el aprendizaje de secuencias de movimientos realizadas con los dedos y con la manipulación de objetos en tres dimensiones.

Por último, se ha propuesto que el núcleo caudado participaría también en el procesamiento numérico y el cálculo, aunque se desconoce cuál sería exactamente su papel. Se ha observado su implicación en tareas de cálculo aritmético complejo, hallazgo reproducido en otras investigaciones, que estudiaron el efecto del entrenamiento en la resolución de problemas aritméticos. En concreto, se observa una mayor activación del núcleo caudado cuando los problemas son novedosos (no entrenados) respecto a los entrenados. Con respecto a los estudios con pacientes con lesiones en el estriado, se observa un peor rendimiento en los problemas aritméticos complejos que requieren más de un paso para su resolución. Todavía no queda claro si la participación del núcleo caudado en este tipo de tareas se relacionaría específicamente con el cálculo, o si, por el contrario, se debería a su implicación en los circuitos frontosubcorticales, que intervienen en las funciones ejecutivas y de memoria de trabajo, necesarias para resolver problemas aritméticos complejos. En este sentido, se ha hallado activación del núcleo caudado durante la manipulación (respecto al mantenimiento) de información verbal no numérica. Sería necesario seguir investigando para dilucidar el papel de dicha estructura en el cálculo aritmético.

> En definitiva, en relación con el procesamiento numérico y el cálculo, además de todas las regiones cerebrales estudiadas, debería añadirse la ínsula anterior izquierda y la corteza cerebelosa.

DISCALCULIA DEL DESARROLLO

El término discalculia del desarrollo hace referencia a un trastorno del aprendizaje en el que se ve afectada la correcta adquisición de las habilidades aritméticas. Las personas con discalculia presentan una capacidad para el cálculo (evaluada ésta mediante pruebas normalizadas administradas individualmente) sustancialmente por debajo de la esperada según su edad cronológica, su coeficiente de inteligencia y la escolaridad propia de su edad. Esta dificultad interfiere significativamente en el rendimiento académico o en las actividades de la vida cotidiana que requieren capacidad para el cálculo (p. ej., direcciones de calles, números de teléfono, etc.), y no está causada por un déficit sensorial o una enfermedad médica. En la escuela, estas dificultades quedan reflejadas en repetidos suspensos en el área de matemáticas, mientras que en el resto de asignaturas el rendimiento se sitúa en valores normales (Recuadro 20-4).

Recuadro 20-4. A. T.: un claro ejemplo de discalculia

El caso de la niña A. T. refleja muy bien las dificultades con las que se encuentran los niños y cómo afectan estas dificultades a su rendimiento escolar y a su estado de ánimo. Desde los inicios de la educación primaria A. T. había mostrado dificultades en el área de las matemáticas. En cambio, en el resto de las asignaturas, el rendimiento de A. T. era normal, sin destacar en ninguna asignatura respecto a sus compañeros de clase. Estas dificultades eran inicialmente valoradas por sus profesores como normales, ya que en el desarrollo de las capacidades numéricas y de cálculo puede haber diferencias dentro del mismo grupo, más aun teniendo en cuenta que A. T. era nacida en diciembre, lo que significaba que era de las más pequeñas de la clase.

Durante el tercer curso de educación primaria, las diferencias con el resto de compañeros eran ya muy mayores, lo que preocupó profundamente a los padres y al equipo docente. Las dificultades eran tan evidentes, que ya desde los inicios de curso los padres le buscaron un refuerzo extraescolar. Por su parte, en la escuela tomaron medidas alternativas, dando un soporte específico a la niña. Pero las señales de mejora fueron muy leves. Además, dándose cuenta de las dificultades que tenía con las matemáticas, A. T. comenzó a mostrar un estado de ánimo alicaído, sintiéndose frustrada cuando se comparaba con el resto de compañeros, y viendo además que su esfuerzo no se recompensaba con mejores notas. Por todo ello, y ante la sospecha de que padeciera discalculia, los padres decidieron consultar a un especialista. La evaluación neuropsicológica realizada confirmó el diagnóstico de discalculia, observándose serias dificultades en aspectos básicos del procesamiento numérico. Por su parte, el coeficiente intelectual estaba dentro de la normalidad, al igual que el rendimiento en tareas atencionales, visuoperceptivas y visuoespaciales. Más específicamente, se observaban dificultades en el aprendizaje, la comprensión y la representación semántica del sistema numérico, aspectos básicos necesarios para el aprendizaje posterior de conceptos más complejos. A. T. tenía dificultades en posicionar números en una escala no marcada, lo que indicaba una débil representación mental de la línea numérica, lo que ayudaría a explicar las dificultades en comprender correctamente la relación entre los números. La niña manifestaba también dificultades en la comprensión de cifras grandes (centenas), tanto en el formato escrito como en el verbal, así como en el reconocimiento de unidades, decenas y centenas (Fig. 20-6).

Por otra parte, A. T. presentaba dificultades en la realización de operaciones aritméticas simples. Para resolverlas, y de forma similar a lo que sucede en la mayor parte de los casos de discalculia, empleaba los dedos, lo que es un índice de falta de consolidación de los aspectos mecánicos del cálculo y de comprensión del concepto numérico. Ello indica que el concepto numérico se restringe a las unidades y, por lo tanto, es poco flexible. En estos casos, la realización de operaciones simples como las restas entre cifras de dos dígitos supone una gran dificultad.

Los resultados obtenidos en la evaluación neuropsicológica fueron compatibles con un diagnóstico de discalculia, y a partir de ahí se diseñó un programa específico de reeducación para A. T., en dos sesiones semanales de 1 hora cada una. Para la reeducación se utilizó un enfoque multisensorial (Fig. 20-8), y después de 1 año de trabajo intenso A. T. consiguió aprobar la asignatura de matemáticas por primera vez.

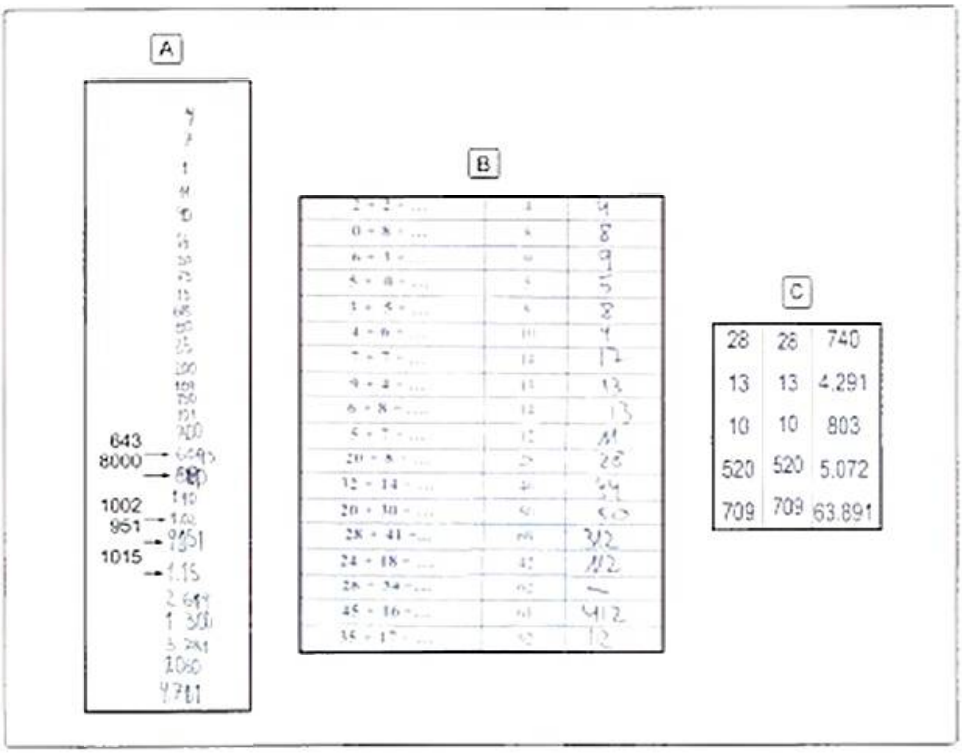


Figura 20-7. Dificultades observadas en la paciente A. T. en el proceso de transcodificación de formato verbal a formato escrito (A), en el cálculo mental simple (B) y en la identificación de unidades, decenas y centenas (C). Estos son algunos ejemplos de las dificultades que presentaba en el procesamiento numérico, características de la discalculia.

Los estudios realizados sugieren que la discalculia del desarrollo podría afectar aproximadamente al 3-6 % de la población infantil, un porcentaje similar al de otros trastornos del desarrollo, como la dislexia o el trastorno de déficit de atención con hiperactividad. En cuanto a la afectación por género, la mayoría de los estudios coinciden en que no hay diferencias de género, siendo la proporción varón/mujer cercana a uno.

La discalculia del desarrollo se diagnostica a partir de los 6 años, momento en el que en el currículo académico se introduce el aprendizaje de las matemáticas, aunque su detección puede ser más difícil en los casos en que haya un coeficiente intelectual elevado. La discalculia puede manifestarse tanto aisladamente como de forma comórbida con otros trastornos del aprendizaje escolar. Por ejemplo, algunos estudios indican que en el 17 % de los casos aparece conjuntamente con la dislexia, y en el 26 % es comórbida con el trastorno de déficit de atención. Por otra parte, la discalculia es una alteración que también se observa en diferentes alteraciones cromosómicas, como la fenilcetonuria, el síndrome X-frágil y el síndrome de Turner.

Con respecto a la etiología de la discalculia del desarrollo, se ha sugerido que podría tener un origen multifactorial, en el que habría una combinación de factores genéticos y ambientales. Los estudios de gemelos muestran una concordancia de 0,73 en gemelos monocigóticos y de 0,56 en gemelos dicigóticos. Asimismo, los estudios de familias han encontrado resultados parecidos. Concretamente, se ha observado que en las familias de los individuos diagnosticados de discalculia del desarrollo, también presentaban el trastorno el 66 % de las madres, el 40 % de los padres, el 53 % de los hermanos y el 44 % de los familiares de segundo grado. Ello sugiere que en los familiares de los afectados por el trastorno, el riesgo de presentarlo es de 5 a 10 veces mayor que en la población general. Ahora bien, hasta la actualidad no se ha identificado ningún marcador genético para la discalculia del desarrollo, aunque diversos estudios sugieren la implicación del cromosoma X en el desarrollo de las áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento numérico. Por otra parte, se ha observado que las mutaciones en el gen de la doble cortina (*DCX*), situado en el cromosoma X (Xq22.3, q23) alteran la migración neural, causando una anomalía en el desarrollo de las circunvoluciones y en la organización cortical. Ello, junto a las alteraciones observadas en las cromosomopatías del X sugeriría la posibilidad de que algún gen del cromosoma X estuviera implicado en las alteraciones en el procesamiento numérico y el cálculo de estos pacientes, aunque ello debe aún ser demostrado.

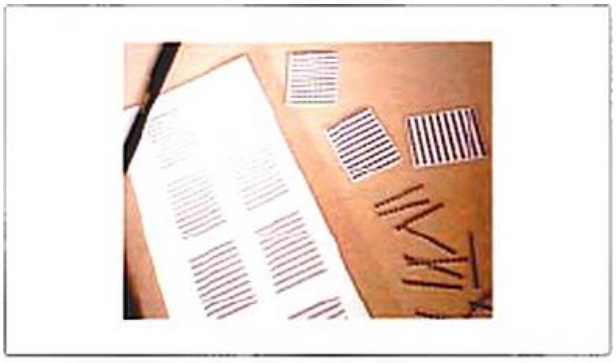


Figura 20-8. Material para la reeducación de la discalculia, con el que se trabaja el significado numérico de las decenas, las centenas y los miles.

> Se han observado alteraciones en el cálculo aritmético en algunos trastornos de origen genético relacionados con el cromosoma X, por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome de Turner. Concretamente, en las pacientes con síndrome de Turner la aplicación de la imagen por RMf ha puesto de manifiesto una menor activación respecto a los controles en el surco intraparietal izquierdo en tareas de cálculo, la cual se hacía más manifiesta cuando más complejos eran los cálculos. Además, en estas mujeres las alteraciones funcionales iban acompañadas de alteraciones estructurales, detectándose en ellas una zona hipodensa de sustancia gris en el surco intraparietal derecho y un surco intraparietal derecho menos profundo y de menor tamaño.

Con respecto a las regiones anatómicas afectadas en la discalculia, los resultados de diferentes estudios apuntan a alteraciones en la región inferior del lóbulo parietal, especialmente en el surco intraparietal y en zonas adyacentes. También se han observado alteraciones en regiones prefrontales, temporales y subcorticales, así como en los ganglios basales y el cerebelo. Entre los estudios pioneros destaca el de L. M. Levy et al. de 1999, en el que mediante la técnica de espectroscopia por resonancia magnética estudiaron el caso de un varón de 18 años diagnosticado de discalculia a los 5 años. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una disminución significativa de los niveles de N-acetilaspartato (NAA), de creatina y de colina en la región temporoparietal izquierda, próxima a la circunvolución angular.

> La espectroscopia por resonancia magnética se ha revelado como una técnica muy útil en la evaluación de los perfiles bioquímicos de distintas afectaciones cerebrales, ya que proporciona información bioquímica de una manera no invasiva e indolora.

En otro estudio realizado a un grupo de niños nacidos prematuramente, se encontró que las dificultades aritméticas de éstos se asociaban a un menor volumen de sustancia gris en el surco intraparietal izquierdo. Más recientemente, se ha observado que los pacientes con discalculia del desarrollo activan diferentes regiones cerebrales en la resolución de tareas de comparación de números. En concreto, los pacientes con discalculia del desarrollo activan simultáneamente regiones frontales y parietales, mientras que los individuos de control sin discalculia del desarrollo activan únicamente el surco intraparietal. Ello parecería indicar que en la discalculia del desarrollo se reclutan zonas adicionales en las tareas de comparación de números para compensar los posibles déficits de funcionamiento resultantes de las alteraciones del surco intraparietal observadas en recientes estudios.

Por otra parte, además de las alteraciones comentadas, estudios recientes indican que existe una menor activación del surco intraparietal (sobre todo izquierdo) y una mayor activación de la circunvolución frontal media izquierda durante la realización de tareas numéricas cuando se realizan tareas de cálculo aproximado.

> Algunos de los trabajos centrados en la evaluación de las alteraciones cerebrales a nivel estructural en la discalculia del desarrollo han utilizado la técnica de morfometría basada en vóxeles (*voxel-based morphometry*, VBM), que permite cuantificar la densidad y el volumen de la sustancia gris y la sustancia blanca cerebral, a partir de la comparación vóxel a vóxel entre las imágenes de resonancia magnética de los pacientes con discalculia del desarrollo y sus respectivos controles.

Finalmente, debe destacarse que la evolución de los pacientes con discalculia del desarrollo es incierta. En la actualidad existe muy poca información sobre la evolución de los problemas observados en el cálculo aritmético, es decir, si mejoran o no con la edad. Parece que la evolución del trastorno es similar a la observada en otras alteraciones del desarrollo, por ejemplo, la dislexia. Al respecto, un estudio de R. Shalev et al. en el que se estudiaba la persistencia a medio plazo (3 años desde el diagnóstico inicial) de las alteraciones en el cálculo aritmético en 140 pacientes con discalculia del desarrollo concluye que la evolución de éstos es similar a la observada en otras alteraciones del desarrollo, por ejemplo, la dislexia. Los resultados mostraron que aproximadamente el 47 % de los adolescentes estudiados, al cabo de 3 años, seguía manifestando alteraciones graves y que éstas estaban relacionadas preferentemente con la gravedad del trastorno según el primer diagnóstico y con la cantidad de hermanos en los que se observaban problemas en el cálculo aritmético. En cambio, entre los factores que no afectarían a la evolución del trastorno estarían el estatus socioeconómico, el sexo y la concurrencia con otra alteración del desarrollo.

En todo caso, hay varios factores que deben tenerse en cuenta para maximizar el éxito de la reeducación: la reeducación tiene que ser específica para cada caso según los déficits observados; la edad del diagnóstico podría afectar al desarrollo del trastorno, en el sentido que un diagnóstico temprano podría facilitar la eficacia de los programas de tratamiento, mientras que cuanto más tardío sea éste más difícil sería su la eficacia; la reeducación tiene que ser intensa, con un mínimo de dos sesiones semanales de 1 hora cada una y, si fuera posible, el programa tendría que ser de cuatro sesiones semanales (v. Contenido web, Material complementario, Discalculia).

> En la actualidad se pueden encontrar algunos programas informáticos especializados en la reeducación de la discalculia, por ejemplo, el *software La carrera de los números (The number race)*, publicado por A. J. Wilson y S. Dehaene.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Alarcon M, DeFries JC, Light JG, Pennington BF. A twin study of mathematics disability. J Learn Disabil 1997;30:617-23.

Allman JM, Hakeem A, Erwin JM et al. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. Ann NY Acad Sci 2001;935:107-17.

Andres M, Pelgrims B, Michaux N et al. Role of distinct parietal areas in arithmetic: an fMRI-guided TMS study. Neuroimage 2011;54:3048-56.

Antell SE, Keating DP. Perception of numerical invariance in neonates. Child Dev 1983;54:695-701.

Benke T, Delazer M, Bartha L, Auer A. Basal ganglia lesions and the theory of fronto-subcortical loops: Neuropsychological findings in two patients with left caudate lesions. Neurocase 2003;9:70-85.

Beran MJ, Beran MM. Chimpanzees remember the results of one-by-one addition of food items to sets over extended time periods. Psychol Sci 2004;15:94-9.

Beran MJ, Rumbaugh DM. «Constructive» enumeration by chimpanzees (Pan troglodytes) on a computerized task. Anim Cogn 2001;4:81-9.

Binkofski F, Buccino G, Stephan KM, Beran MJ, Rumbaugh DM. A parieto-premotor network for object manipulation: evidence from neuroimaging. Exp Brain Res 1999;128:210-3.

Bongard S, Nieder A. Basic mathematical rules are encoded by primate prefrontal cortex neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:2277-82.

Boysen ST, Berntson GG. Numerical competence in a chimpanzee (Pan troglodytes). J Comp Psychol 1989;103:23-31.

Brannon EM, Terrace HS. Representation of the numerosities 1-9 by rhesus macaques (Macaca mulatta). J Exp Psychol Anim Behav Proc 2000;26:31-49.

Butterworth B, Reeve R, Reynolds F, Lloyd D. Numerical thought with and without words: evidence from indigenous Australian children. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:13179-84.

Cantlon JF, Brannon EM, Carter EJ, Pelphrey KA. Functional imaging of numerical processing in adults and 4-y-old children. PLoS Biol 2006;4:e125.

Capaldi EJ, Miller DJ. Counting in rats: its functional significance and the independent cognitive processes that constitute it. J Exp Psychol Anim Behav Proc 1988;14:3-17.

Cappelletti M, Barth H, Fregni F et al. rTMS over the intraparietal sulcus disrupts numerosity processing. Exp Brain Res 2007;179:631-42.

Cappelletti M, Muggleton N, Walsh V. Quantity without numbers and numbers without quantity in the parietal cortex. Neuroimage 2009;46:522-9.

Cipolotti L, Butterworth B, Denes G. A specific deficit for numbers in a case of dense acalculia. Brain 1991;114:2619-37.

Cohen Kadosh R, Bahrami B, Walsh V et al. Specialization in the human brain: the case of numbers. Front Hum Neurosci 2011;5:62.

Cohen Kadosh R, Cohen Kadosh K et al. Virtual dyscalculia induced by parietal-lobe TMS impairs automatic magnitude processing. Curr Biol 2007;17:689-93.

Cohen Kadosh R, Walsh V. Numerical representation in the parietal lobes: abstract or not abstract? Behav Brain Sci 2009;32:313-28.

Cohen Kadosh R, Cohen Kadosh K, Kaas A et al. Notation-dependent and -independent representations of numbers in the parietal lobes. Neuron 2007;53:307-14.

Cowell SF, Egan GF, Code C. The functional neuroanatomy of simple calculation and number repetition: a parametric PET activation study. Neuroimage 2000;2:565-73.

Dehaene S, Cohen L. Two mental calculation systems: a case study of severe acalculia with preserved approximation. Neuropsychologia 1991;29:1045-74.

Dehaene S, Spelke E, Stanescu R et al. Sources of mathematical thinking: behavioural and brain-imaging evidence. Science 1999;284:970-4.

Dehaene S, Tzourio N, Frak V et al. Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study. Neuropsychologia 1996;34:1097-106.

Diester I, Nieder A. Semantic associations between signs and numerical categories in the prefrontal cortex. PLoS Biol 2007;5:e294.

Eger E, Sterzer P, Russ MO, Giraud AL, Kleinschmidt A. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. Neuron 2003;37:719-25.

Emmerton J. Numerosity differences and effects of stimulus density on pigeons' discrimination performance. Anim Learn Behav 1998;26:243-56.

Etard O, Mellet E, Papathanassiou D et al. Picture naming without Broca's and Wernicke's area. Neuroreport 1999;11:617-21.

Fias W, Lammertyn J, Reynvoet B et al. Parietal representation of symbolic and nonsymbolic magnitude. J Cogn Neurosci 2003;15:47-56.

Gerstmann J, Straussler E, Scheinker I. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1936;154:736-62.

Göbel SM, Rushworth MF, Walsh V. Inferior parietal rtms affects performance in an addition task. Cortex 2006;42:774-81.

Grabner RH, Ansari D, Reishofer G et al. Individual differences in mathematical competence predict parietal brain activation during mental calculation. Neuroimage 2007;38:346-56.

Grabner RH, Ansari D, Koschutnig K et al. To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. Neuropsychologia 2009;47:604-8.Grabner RH, Ischebeck A, Reishofer G et al. Fact learning in complex arithmetic and figural-spatial tasks: the role of the angular gyrus and its relation to mathematical competence. Hum Brain Mapp 2009;30:2936-52.

Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K et al. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. Pediatrics 1992;89:395-400.

Hanus D, Call J. Discrete quantity judgments in the great apes (Pan paniscus, Pan troglodytes, Gorilla gorilla, Pongo pygmaeus): the effect of presenting whole sets versus item-by-item. J Exp Psychol Anim Behav Proc 2007;121:241-9.

Isaacs EB, Edmonds CJ, Lucas A, Gadian DG. Calculation difficulties in children of very low birthweight: a neural correlate. Brain 2001;124:1701-7.

Ischebeck A, Heim S, Siedentopf C et al. Are numbers special? Comparing the generation of verbal materials from ordered categories (months) to numbers and other categories (animals) in an fMRI study. Hum Brain Mapp 2008;29:894-909.

Ischebeck A, Zamarian L, Egger K et al. Imaging early practice effects in arithmetic. Neuroimage 2007;36:993-1003.

Ischebeck A, Zamarian L, Siedentopf C et al. How specifically do we learn? Imaging the learning of multiplication and subtraction. Neuroimage 2006;30:1365-75.

Jaakkola K, Fellner W, Erb L. Understanding of the concept of numerically «less» by bottlenose dolphins (Tursiops truncatus). J Comp Psychol 2005;119:286-303.

Jost K, Khader PH, Burke M et al. Frontal and parietal contributions to arithmetic fact retrieval: a parametric analysis of the problem-size effect. Hum Brain Mapp 2011;32:51-9.

Kaufmann L, Vogel SE, Wood G et al. A developmental fMRI study of nonsymbolic numerical and spatial processing. Cortex 2008;44:376-85.

Kawashima R, Taira M, Okita K et al. A functional MRI study of simple arithmetic: a comparison between children and adults. Cogn Brain Res 2004;18:225-31.

Kinnaman AJ. Mental life of two Macacus rhesus monkeys in captivity. Am J Psychol 1902;13:173-218.

Kong J, Wang C, Kwong K et al. The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity. Brain Res Cogn Brain Res 2005;22:397-405.

Kong J, Wang Ch, Kwong K, Kinnaman AJ. Mental life of two Macacus rhesus monkeys in captivity. The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity. Cogn Brain Res 2005;22:397-405.

Kucian K, Loenneker T, Dietrich T et al. Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: a functional MRI study. Behav Brain Funct 2006;2:31-47.

Landerl K, Bevan A, Butterworth B. Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: a study of 8-9 year-old students. Cognition 2004;93:99-125.

Lee KM. Cortical areas differentially involved in multiplication and subtraction: a functional magnetic resonance imaging study and correlation with a case of selective acalculia. Cognition 2000;83:63-8.

Lemer C, Dehaene S, Spelke E, Cohen L. Approximate quantities and exact number words: dissociable systems. Neuropsychologia 2003; 41:1942-58.

Levy LM, Reis IL, Grafman J. Metabolic abnormalities detected by 1H-MRS in dyscalculia and dysgraphia. Neurology 1999;53:639-41.

Lewis SJ, Dove A, Robbins TW et al. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. Eur J Neurosci 2004;19:755-60.

Matsuzawa T. Use of numbers by a chimpanzee. Nature 1985;315:57-9.

McCloskey M, Caramazza A, Basili A. Cognitive mechanisms in number processing and calculation: evidence from dyscalculia. Brain Cogn 1985;4:171-96.

Menon V, Mackenzie K, Rivera SM, Reiss AL. Prefrontal cortex involvement in processing incorrect arithmetic equations: evidence from event-related fMRI. Hum Brain Mapp 2002;16:119-30.

Menon V, Rivera SM, White CD et al. Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. Neuroimage 2000;12:357-65.

Molko N, Cachia A, Rivière D et al. Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. Neuron 2003;40:847-58.

Morocz IA, Gross-Tsur A, von Aster M et al. Functional magnetic resonance imaging in dyscalculia: preliminary observations. Ann Neurol 2003;54:S145.

Mussolin C, De Volder A, Grandin C et al. Neural correlates of symbolic number comparison in developmental dyscalculia. J Cogn Neurosci 2010;22:860-74.

Nieder A, Freedman DJ, Miller EK. Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. Science 2002;297: 1708-11.

Nieder A, Miller EK. A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101: 7457-62.

O'Hare ED, Lu LH, Houston SM et al. Neurodevelopmental changes in verbal working memory load-dependency: an fMRI investigation. Neuroimage 2008;42:1678-85.

Pepperberg IM. Numerical competence in an African Grey parrot (Psittacus erithacus). J Comp Psychol 1994;108:36-44.

Pesenti M, Zago L, Crivello F et al. Mental calculation in a prodigy is sustained by right prefrontal and medial temporal areas. Nat Neurosci 2001;1:103-7.

Piazza M, Izard V, Pinel P et al. Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. Neuron 2004;44:547-55.

Piazza M, Mechelli A, Butterworth B, Price CJ. A subitizing and counting implemented as separate or functionally overlapping processes? Neuroimage 2002;15:435-46.

Piazza M, Pinel P, Le Bihan D, Dehaene S. A magnitude code common to numerosities and number symbols in human intraparietal cortex. Neuron 2007;53:293-305.

Pinel P, Dehaene S, Riviere D, LeBihan D. Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. Neuroimage 2001;14:1013-26.

Polk TA, Reed CL, Keenan JM et al. A dissociation between symbolic number knowledge and analogue magnitude information. Brain Cogn 2001;47:545-63.

Price GR, Ansari D. Symbol processing in the left angular gyrus: evidence from passive perception of digits. Neuroimage 2011;57: 1205-11.

Rivera SM, Menon V, White CD et al. Functional brain activation during arithmetic processing in females with fragile X Syndrome is related to FMR1 protein expression. Hum Brain Mapp 2002;16: 206-18.

Rivera SM, Reiss AL, Eckert MA, Menon V. Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. Cereb Cortex 2005;15:1779-90.

Roberts WA, Coughlin R, Roberts S. Pigeons flexibly time or count on cue. Psychol Sci 2000;11:218-22.

Roland PE, Friberg L. Localization of cortical areas activated by thinking. J Neurophysiol 1985;53:1219-43.

Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H et al. Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome. Neurology 2002;58:218-25.

Rosselli M, Ardila A. Calculation deficits in patients with right and left hemisphere damage. Neuropsychologia 1989;27:607-17.

Rotzer S, Kucian K, Martin E et al. Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. Neuroimage 2008;39:417-22.

Rotzer S, Loenneker T, Kucian K et al. Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. Neuropsychologia 2009;47:2859-65.

Rueckert L, Lange N, Partiot A et al. Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI. Neuroimage 1996; 3:97-103.

Rumbaugh DM, Hopkins WD, Washburn DA et al. Lana chimpanzee learns to count by «NUMATH»: a summary of a videotaped experimental report. Psychol Rec 1989;39:459-70.

Sawamura H, Shima K, Tanji J. Deficits in action selection based on numerical information after inactivation of the posterior parietal cortex in monkeys. J Neurophysiol 2010;104:902-10.

Sawamura H, Shima K, Tanji J. Numerical representation for action in the parietal cortex of the monkey. Nature 2002;415:918-22.

Seitz RJ, Roland PE. Learning of sequential finger movements in man: a combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. Eur J Neurosci 1992;4:154-65.

Shalev RS, Manor O, Auerbach J, Gross-Tsur V. Persistence of developmental dyscalculia: what counts? Results from a 3-year prospective follow-up study. J Pediatr 1998;133:358-62.

Shalev RS, Manor O, Kerem B et al. Developmental dyscalculia is a familial learning disability. J Learn Disabil 2001;34:59-65.

Shuman M, Kanwisher N. Numerical magnitude in the human parietal lobe: tests of representational generality and domain specificity. Neuron 2004;44:557-69.

Starkey P, Cooper RG Jr. Perception of numbers by human infants. Science 1980;210:1033-5.

Strauss MS, Curtis LE. Infant perception of numerosity. Child Dev 1981;52:97-127.

Temple CM. Digit dyslexia: a category-specific disorder in developmental dyscalculia. Cogn Neuropsychol 1989;6:93-116.

Tomonaga M, Matsuzawa T. Enumeration of briefly presented items by the chimpanzee (Pan troglodytes) and humans (Homo sapiens). Anim Learn Behav 2002;30:143-57.

Uller C, Jaeger R, Guidry G, Martin C. Salamanders (Plethodon cinereus) go for more: Rudiments of number in an amphibian. Anim Cogn 2003;6:105-12.

van Harskamp NJ, Rudge P, Cipolotti L. Are multiplication facts implemented by the left supramarginal and angular gyri? Neuropsychologia 2002;40:1786-93.

van Harskamp NJ, Rudge P, Cipolotti L. Does the left inferior parietal lobule contribute to multiplication facts? Cortex 2005;41:742-52.

Washburn DA, Rumbaugh DM. Ordinal judgments of numerical symbols by macaques (Macaca mulatta). Psychol Sci 1991;2:190-3.

Wilson AJ, Dehaene S, Pinel P et al. Principles underlying the design of «The Number Race», an adaptive computer game for remediation of dyscalculia. Behav Brain Funct 2006;2:19.
Wilson AJ, Revkin SK, Cohen D et al. An open trial assessment of «The Number Race», an adaptive computer game for remediation of dyscalculia. Behav Brain Funct 2006;2:20.
Wynn K. Addition and subtraction by human infants. Nature 1992;358: 749-51.
Yeh YY, Kuo BC, Liu HL. The neural correlates of attention orienting in visuospatial working memory for detecting feature and conjunction changes. Brain Res 2007;1130:146-57.
Zago L, Pesenti M, Mellet E et al. Neural correlates of simple and complex mental calculation. Neuroimage 2001;13:314-27.

Revisiones

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 1986;9:357-81.
Alonso D, Fuentes LJ. Mecanismos cerebrales del pensamiento matemático. Rev Neurol 2001;33:568-76.
Ansari D. Effects of development and enculturation on number representation in the brain. Nat Rev Neurosci 2008;9:278-91.
Ardila A, Rosselli M. Acalculia and dyscalculia. Neuropsychol Rev 2002;12:179-231.
Beran MJ. The evolutionary and developmental foundations of mathematics. PLoS Biol 2008;6:e19.
Boysen ST, Hallberg KI. Primate numerical competence: contributions toward understanding nonhuman cognition. Cogn Sci 2000;24: 423-43.
Brannon EM. The representation of numerical magnitude. Curr Opin Neurobiol 2006;16:222-9.
Butterworth B. The development of arithmetical abilities. J Child Psychol Psychiatry 2005;46:3-18.
Butterworth B, Walsh V. Neural basis of mathematical cognition. Curr Biol 2011;21:R618-21.
Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing. Math Cogn 1995;1:83-120.
Dehaene S, Dehaene-Lambertz G, Cohen L. Abstract representations of numbers in the animal and human brain. Trends Neurosci 1998; 21:355-61.
Dehaene S, Molko N, Cohen L, Wilson A. Arithmetic and the brain. Curr Opin Neurobiol 2004;14:218-24.
Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. Cogn Neuropsychol 2003;20:487-506.
Dehaene S, Spelke E, Stanescu R et al. Sources of mathematical thinking: behavioural and brain-imaging evidence. Science 1999;284: 970-4.
Geary DC. From infancy to adulthood: the development of numerical abilities. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2000;9 (Suppl 2):II-11-6.
Jacubovich S. Modelos actuales de procesamiento del número y el cálculo. Rev Arg Neuropsicol 2006;7:21-31.
Krall K. Denkende Tiere. Leipzig: Engelmann, 1912.
McCloskey M. Cognitive mechanisms in numerical processing: evidence from acquired dyscalculia. Cognition 1992;44:107-57.
McCloskey M, Macaruso P. Representing and using numerical information. Am Psychol. 1995;50:351-63.
Olson EC, Walsh CA. Smooth, rough and upside-down neocortical development. Curr Opin Genet Dev 2002;12:320-7.
Pérez-Gómez M, Junqué C, Mercader JM, Berenguer J. Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. Rev Neurol 2000;30:155-60.
Serra-Grabulosa JM, Adan A, Pérez-Pámies M et al. Neural bases of numerical processing and calculation. Rev Neurol 2010;50: 39-46.
Shalev RS, Auerbach J, Manor O, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000;9 Suppl 2:II58-64.
Shalev RS. Developmental dyscalculia. J Child Neurol 2004;19:765-71.
Shalev RS, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia. Pediatric Neurol 2001;24:337-42.
Von Aster MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia. Dev Med Child Neurol 2007;49:868-73.

Libros

Campbell JID. Handbook of mathematical cognition. East Sussex: Psychology Press, 2005.
Pfungst O. Clever Hans, the horse of Mr Von Osten. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1965.
Piaget J. The child's conception of number. London: Routledge & Kegan Paul, 1952.
Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience. East Sussex: Psychology Press, 2006.

Conductas motivadas y regulatorias

SECCIÓN VI

21. Sistemas de refuerzo en el cerebro

22. Conducta sexual, cerebro, cognición y afectividad

23. Sueño y *arousal*

Sistemas de refuerzo en el cerebro

21

D. Redolar Ripoll

Resumen conceptual

- ✓ Los sistemas de refuerzo resultan de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivas. Un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar la frecuencia de la conducta, evocando respuestas de acercamiento. Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal forma que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones.
- ✓ El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Asimismo, los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción.
- ✓ A lo largo de este capítulo se analizará cómo el cerebro procesa la información reforzante y se intentará vincular el refuerzo con procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria.

Objetivos de aprendizaje

- Entender qué es el refuerzo.
- Analizar cómo el cerebro procesa la información reforzante.
- Describir las principales estructuras que forman parte del sustrato neural del refuerzo.
- Entender qué es la adicción y los rasgos vertebrales que la definen.
- Relacionar los procesos de adicción a las drogas con el refuerzo y con los procesos de aprendizaje y memoria.
- Estudiar cómo la activación del sistema nervioso del refuerzo puede modular la consolidación de la memoria.
- Conocer las principales hipótesis que relacionan a la dopamina con el refuerzo y con los procesos cognitivos.

PLACER Y REFUERZO

En la comedia futurista de Woody Allen *El dormilón* (*Sleeper*, 1973), el protagonista encarnado por el propio Allen, Miles Monroe, queda congelado por un error yatrogénico al acudir al hospital para ser intervenido de una sencilla operación de extracción de las amígdalas. El protagonista despierta 200 años después en un mundo que nada tiene que ver con él. En ese mundo, Miles se da cuenta de que las féminas son incapaces de sentir placer por sí mismas y que para poder llegar a un orgasmo necesitan que su pareja entre en una máquina llamada orgasmatrón. Woody Allen (Fig. 21-1) retrata una sociedad incapaz de sentir placer a través de los métodos tradicionales; éste sólo es posible mediante el uso de la ingeniería, a través de lo artificial. Otros artilugios parecidos han aparecido en numerosas ocasiones en el cine en películas como *Barbarella* (1968), *Flash Gordon* (1974), *Demolition Man* (1993), *Conehcads* (1993), *Orgazmo* (1997), etc. Por ejemplo, en *Barbarella* se muestra cómo puede utilizarse la manipulación de un determinado aparato para torturar a las personas mediante el placer, induciendo un deleite y un goce sexual en la víctima lo suficientemente fuertes e intensos para causar su

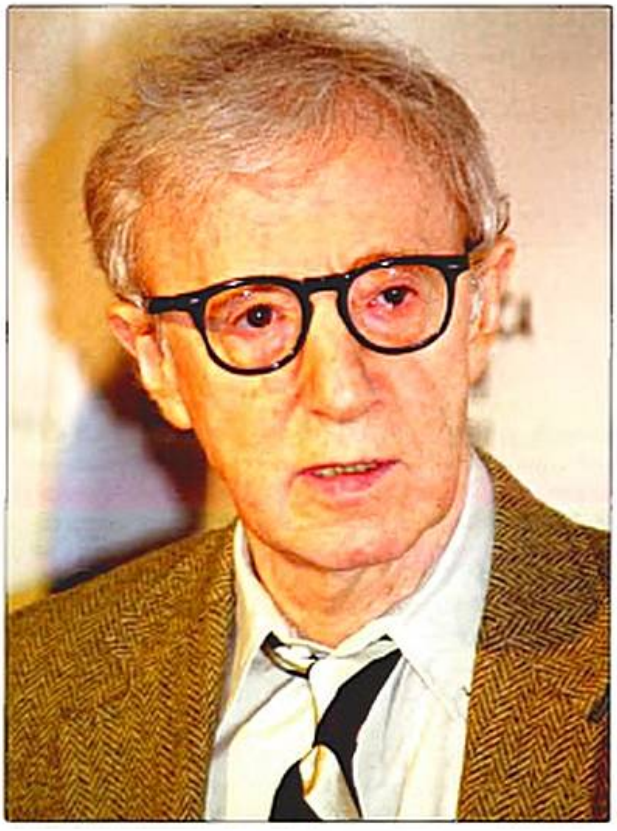


Figura 21-1. Woody Allen en el estreno de la película *Si la cosa funciona* en el Festival de Cine de Tribeca en 2009.

muerte por orgasmo. En *Demolition Man*, Marco Brambilla describe una sociedad futura que huye de las antiguas costumbres. En ese contexto, llevar a cabo el acto sexual mediante los métodos tradicionales se considera anticuado y repulsivo. Para poder llegar a un orgasmo, una pareja tiene que estar conectada únicamente por un dispositivo electrónico, sin llegar a tocarse físicamente. En la cinta de Trey Parker, *Orgazmo*, el orgazmorator era un dispositivo construido en forma de una pistola de agua para generar múltiples y sucesivos orgasmos en el hombre.

Estos y otros son ejemplos de lo que el placer, íntimamente ligado al sexo y a la tecnología, ha preocupado a la industria del celuloide. La sociedad actual vive inmersa en un continuo bombardeo de estímulos que buscan provocar el placer en las personas, a través de la comida, el sexo e incluso el bienestar físico y la relajación del cuerpo.

Suponga el lector que camina por un centro comercial y se detiene en una tienda de chocolates. La dependienta, amablemente, le da a probar una cremosa *fondue* de chocolate. Nota cómo se deshace en su boca, siente su dulce y a la vez amargo sabor en su paladar; el olor del chocolate lo embriaga por completo, y esa negra y espesa textura parece atraer por completo su atención. Las propiedades organolépticas del chocolate son captadas por todos los sentidos, de tal forma que produce placer mientras se lo consume e incluso de forma anticipatoria. Al salir de la tienda de chocolates se acerca a un establecimiento de masajes y relajación corporal. Una vez allí, lo ubican en una sala con una iluminación muy tenue y una música de fondo que emula el sonido del mar. Se tumba en una especie de camilla que empieza a vibrar según una programación establecida, lo que le produce una relajación muy deliciosa. Cada vibración estimula partes diferentes del cuerpo. El sistema somatosensorial recibe información que es interpretada en el cerebro como algo realmente placentero, deleitoso e incluso sensual. El lector ha salido de su casa con la mera intención de pasear por una de las grandes superficies de las afueras de la ciudad y ha terminado tomando contacto con estímulos que le han producido gran placer.

Ahora imagine que tiene en sus manos un mando parecido al de la famosa consola de videojuegos. Cada vez que aprieta el botón principal del mando, una oleada de inmenso placer recorre su cuerpo. Es como si tuviera un orgasmo, pero multiplicado con creces. ¿Qué es lo que sucedería? Seguramente se produciría una problemática social a gran escala que llevaría a la determinación, por parte de las autoridades, de prohibir tajantemente el uso del voluptuoso mando. El ser humano, con un artefacto de esa índole bajo su poder, podría dejar de lado otras conductas necesarias para su supervivencia y perpetuación de la especie. Se «engancharía» inevitablemente a esa puerta directa a la máxima expresión de placer.

¿Podría algún día ser esto real? Lo cierto es que se está mucho más cerca de ello de lo que se imagina el lector. En la década de 1950, James Olds y su alumno Peter Milner se encontraban investigando los procesos de aprendizaje y memoria en las ratas. Estos investigadores partían de la hipótesis de que la estimulación eléctrica de ciertas regiones del cerebro podía llegar a facilitar la memoria de sus animales experimentales. Para comprobar esta hipótesis, implantaban electrodos en diferentes zonas del cerebro y las estimulaban eléctricamente después del aprendizaje de una determinada tarea. Resulta que en uno de los animales vieron que cada vez que recibía una corriente de estimulación eléctrica se quedaba muy quieto. Cuando no estaba presente la estimulación volvía a la parte concreta del habitáculo experimental donde antes la había recibido. Era como si la corriente eléctrica que recibía su cerebro le gustase y regresara por más. Olds y Milner idearon un dispositivo para comprobar si la corriente le producía placer al animal. Dispusieron en el habitáculo experimental una pequeña palanca conectada eléctricamente al dispensador de corriente eléctrica del electrodo que llevaba implantado el animal, de tal forma que cada vez que la rata apretara la palanca se autoadministraría la corriente estimulante (fig. 21-2). El procedimiento experimental se denominó autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC). Resulta que la rata parecía volverse loca con la palanca. La apretaba una y otra vez sin importarle nada de lo que sucedía a su alrededor. Desafortunadamente, se perdió el cerebro de este animal y no pudieron comprobar dónde se había localizado la punta del electrodo que generaba la corriente eléctrica; probablemente había quedado emplazada en el hipotálamo (una estructura que, tal como hemos visto en el capítulo 3, queda localizada en la base del cerebro). Estos investigadores demostraron fortuitamente que la estimulación eléctrica del cerebro podía producir placer. En palabras del propio James Olds: «Administré una corriente eléctrica siempre que el animal entraba en una esquina del recinto. El animal no permaneció lejos de la esquina, sino que regresó apresuradamente a ella después

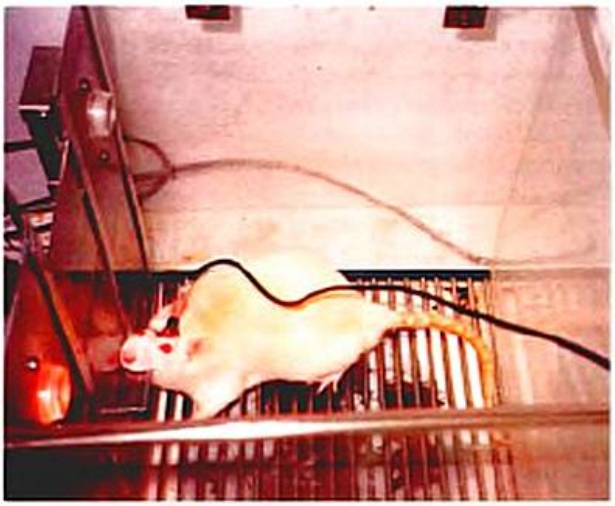


Figura 21-2. Autoestimulación eléctrica intracraneal en una rata de la cepa Wistar procedente del laboratorio de Psicobiología de la Universidad Autónoma de Barcelona; del equipo de investigación del Dr. Ignacio Morgado.

de una momentánea salida que siguió a la primera estimulación, y volvió a ella incluso más velozmente después de una salida todavía más breve que siguió a la segunda estimulación. Cuando se administró la tercera estimulación eléctrica, parecía, sin lugar a dudas, que el animal volvía por más.» (V. Material web. Animaciones y vídeos. Autoestimulación eléctrica intracraneal.)

La estimulación eléctrica de algunas zonas del cerebro puede resultar placentera para diferentes especies de animales, así como para el ser humano. En la década de 1960, un grupo de investigación de la Escuela de Medicina de Tulane University mostró que la estimulación eléctrica de diferentes áreas del cerebro humano tenía propiedades reforzantes. Este fenómeno ha sido muy útil para ayudar a entender los mecanismos cerebrales del refuerzo, es decir, aquellos que se activan con relación al placer que se siente al tener un orgasmo, comer un alimento que deleita el paladar o incluso recibir un agradable masaje en el cuerpo. El descubrimiento de que las ratas podían aprender a estimularse eléctricamente algunas de las regiones cerebrales, realizado por J. Olds y P. M. Milner ya en 1954, se convirtió en el punto de partida de muchos estudios experimentales sobre la fisiología del sustrato nervioso del refuerzo, de los circuitos del cerebro sobre los que actúan los efectos reforzantes de las cosas que producen placer (Recuadro 21-1).

La AEIC se ha constituido como un método empírico muy útil para intentar explicar distintos procesos como la motivación, la emoción, el aprendizaje y la memoria, así como para poder identificar los circuitos neurales implicados en el efecto reforzante de diferentes sustancias de abuso.

Recuadro 21-1. Estimulación eléctrica reforzante

La estimulación eléctrica de algunas localizaciones cerebrales puede ser reforzante para diferentes especies de animales, incluido el ser humano. El descubrimiento, llevado a cabo por J. Olds y P. M. Milner en 1954, de que las ratas podían aprender a realizar cualquier tipo de conducta contingente con la administración de la estimulación eléctrica de algunas regiones cerebrales se convirtió en el punto de partida experimental de los estudios sobre la neurofisiología del refuerzo. El fenómeno de AEIC se ha observado en todos los vertebrados estudiados. En el caso de la rata, la AEIC se puede obtener en estructuras que conforman la quinta parte del volumen total de su cerebro, incluyendo localizaciones tan rostrales como la corteza prefrontal y el bulbo olfatorio, y tan caudales como el bulbo y el cerebelo.

Dentro del propio paradigma experimental de la AEIC, los animales deben aprender la asociación entre una tarea operante y los efectos reforzantes de la administración de la estimulación eléctrica contingente a la respuesta. Asimismo, deben recordar esta asociación para guiar su propia conducta y realizar respuestas selectivas hacia la palanca asociada con la AEIC, suprimiendo otras conductas. Por lo tanto, se puede establecer la idea de que tanto en la adquisición como en el mantenimiento de la conducta de AEIC confluyen diferentes procesos, como el propio refuerzo y la motivación del incentivo, el aprendizaje y la memoria, la inhibición conductual e incluso la selección de una respuesta orientada a un fin.

Se ha podido comprobar que las drogas de abuso potencian los efectos de la AEIC, a través de diversas vías:

- Reducen el tiempo necesario para instaurar la conducta de AEIC bajo un paradigma de condicionamiento instrumental.
- Reducen la frecuencia y la intensidad de la corriente necesaria para establecer una tasa estable de respuestas.
- Existe una relación positiva entre la habilidad de las drogas de disminuir el umbral de autoestimulación eléctrica y su potencial de abuso (Fig. 21-3).

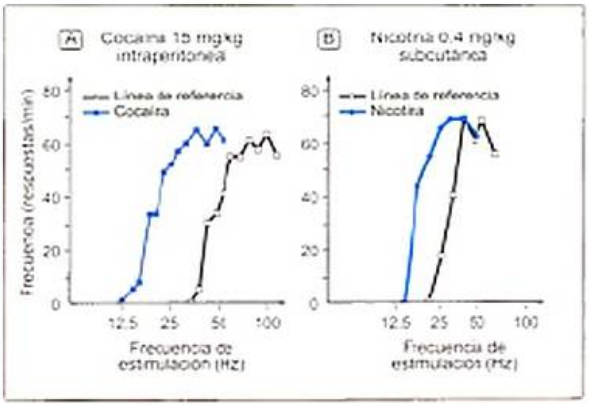


Figura 21-3. Efectos de la administración de cocaína y de nicotina sobre la autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC). En las gráficas se puede observar que tanto los animales a los que se administraron 15 mg/kg de cocaína (A) como aquellos a los que se administraron 0,4 mg/kg de nicotina (B) muestran respuestas más altas que los animales de control, con bajas frecuencias de comienzo.

En definitiva, en la década de 1950 dos investigadores ya habían comprobado empíricamente lo que 20 años después fue un tópico tratado con prodigalidad en *El dormilón* de Woody Allen y en posteriores trabajos de otros directores de cine.

Llegados a este punto, ¿cómo podría definirse un refuerzo? En términos generales, podría decirse que un refuerzo es un objeto o una situación determinada que genera un acercamiento por parte de la persona, una conducta consumatoria (entendida ésta en su sentido más amplio), que posibilita que se aprenda dicha conducta, que implica unos resultados y unas consecuencias ventajosas y que provoca emociones positivas y sentimientos hedónicos. Sobre la base de esta definición general de refuerzo, se ha de tener presente que no se incluirían únicamente estímulos de naturaleza sexual o alimentaria (refuerzos primarios) dentro de esta categoría (Recuadro 21-2), sino también otro tipo de estímulos

Recuadro 21-2. Conducta de ingesta

Diferentes especies animales alcanzan el equilibrio homeostático mediante la conducta de ingesta de nutrientes procedentes de los alimentos, de agua y de sales minerales. El sistema nervioso cuenta con varios sistemas de regulación de la conducta de ingesta que, en último término, velan por mantener un equilibrio en nuestras reservas de nutrientes y de agua. Tanto la comida como el agua, pueden constituirse como estímulos que son capaces de elicitar respuestas instrumentales en los sujetos experimentales para su consecución, lo que correlaciona, por ejemplo, con un aumento de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal, entre otras cosas.

En relación a la sed, podemos distinguir de forma general dos tipos: una sed de tipo osmótico y una sed de tipo volémico. La sed osmótica se produce cuando el líquido intersticial que rodea las células se vuelve hipertónico debido a una ingesta de sal o a la propia evaporación del agua del cuerpo. Esto hace que las células pierdan agua de su líquido intracelular por osmosis. Existen unos receptores especializados que modifican su frecuencia de disparo cuando ven reducido su tamaño al perder líquido de su compartimento intracelular al aumentar la concentración de soluto en el intersticial. Son los osmorreceptores. Se ha podido comprobar que la lámina terminal del ser humano contiene osmorreceptores encargados de detectar estos cambios en la concentración de soluto en el líquido intersticial. La sed volémica se produce cuando el cuerpo sufre una pérdida de plasma sanguíneo o se padece diarrea o vómitos. No obstante, tanto este tipo de sed como la osmótica aparecen también cuando el cuerpo pierde agua por evaporación. Las células de la lámina terminal, del órgano subfornical y del núcleo del tracto solitario envían su información al núcleo preóptico mediano del hipotálamo para estimular la conducta de ingesta de líquidos. En el ser humano la actividad de la corteza cingulada anterior y del hipotálamo correlaciona con la sensación de sed.

Por lo que se refiere a la ingesta de alimentos, el hipotálamo desempeña un papel crítico en su control neural. En el hipotálamo lateral existen dos poblaciones de neuronas que son de cardinal importancia: por un lado, las neuronas que contienen la hormona concentradora de melanina y por otro las neuronas orexinérgicas (también denominadas hipocretinérgicas, véase capítulo 23[1]).

Estas neuronas proyectan a diferentes regiones cerebrales para elicitar y motivar la ingesta de alimento y para reducir el metabolismo. Otra región hipotalámica importante es el núcleo arqueado. En dicha región se ubican los somas celulares de neuronas que liberan dos péptidos importantes para el control de la ingesta: el neuropéptido Y y el péptido asociado a agouti. Las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo proyectan sobre el hipotálamo lateral, activando a las neuronas orexinérgicas y a las neuronas que contienen la hormona concentradora de melanina, lo cual deriva en efectos activadores de la ingesta y en la reducción del metabolismo. Asimismo, estas neuronas del núcleo arqueado también proyectan al núcleo paraventricular del hipotálamo para modificar el metabolismo y la temperatura corporal. En el bulbo raquídeo existen un grupo de neuronas que liberan neuropéptido Y y que parecen responder a la glucosa. Estas neuronas bulbares a activan las neuronas del núcleo arqueado que promueven la ingesta y reducen el metabolismo. De forma añadida, en el sistema digestivo se liberan unas sustancias denominadas grelinas cuando el estómago se vacía que activan a las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo (Fig. 21-4).

Llegados a este punto es importante preguntarse qué es lo que detiene la ingesta, es decir, cuál serían los mecanismos neurales de la saciedad. Parece ser que el circuito es prácticamente el mismo al del hambre pero teniendo presente otras señales y otras poblaciones celulares. De este modo, en el núcleo arqueado del hipotálamo existe una población celular diferencial de neuronas que segregan dos péptidos: el péptido CART (*cocaine-amphetamine-regulated transcript*) y la hormona α-melanocito-estimulante. Estas neuronas envían proyecciones inhibitorias sobre el núcleo paraventricular del hipotálamo y sobre las neuronas orexinérgicas y las neuronas que contienen la hormona concentradora de melanina del hipotálamo lateral para reducir la ingesta y aumentar el índice metabólico. Por otro lado, el sistema digestivo libera un péptido [el péptido YY_{3-36}] después de la ingesta de comida de forma proporcional a la cuantía de ésta. Este péptido inhibe a las neuronas del núcleo arqueado que liberan neuropéptido Y y el peptido asociado a agouti, con lo desempeña un efecto inhibitorio sobre la ingesta y sobre la reducción del metabolismo. Asimismo, las células grasas [adipocitos] liberan una señal denominada leptina que inhibe a estas mismas neuronas del núcleo arqueado y activa a las neuronas del núcleo arqueado críticas para la saciedad [las neuronas que segregan el péptido CART y la hormona α-melanocito-estimulante]. De forma añadida, la leptina también inhibe a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (véase Fig. 21-4).

[1] Tal como veremos en el capítulo 23, a finales de los años 90 se descubrió que las neuronas del hipotálamo lateral utilizaban un péptido como neurotransmisor. El investigador español Luis de Lecea denominó a estos péptidos hipocretinas por su similitud con la secretina, mientras que el investigador japonés Masashi Yanagisawa los denominó orexinas por su potencial implicación en la estimulación de la ingesta. Algunos autores prefieren el término de orexina, mientras que otros prefieren el de hipocretina. En este capítulo utilizaremos el término de orexina por su vínculo con la ingesta, mientras que en el capítulo 23 utilizaremos el de hipocretina.

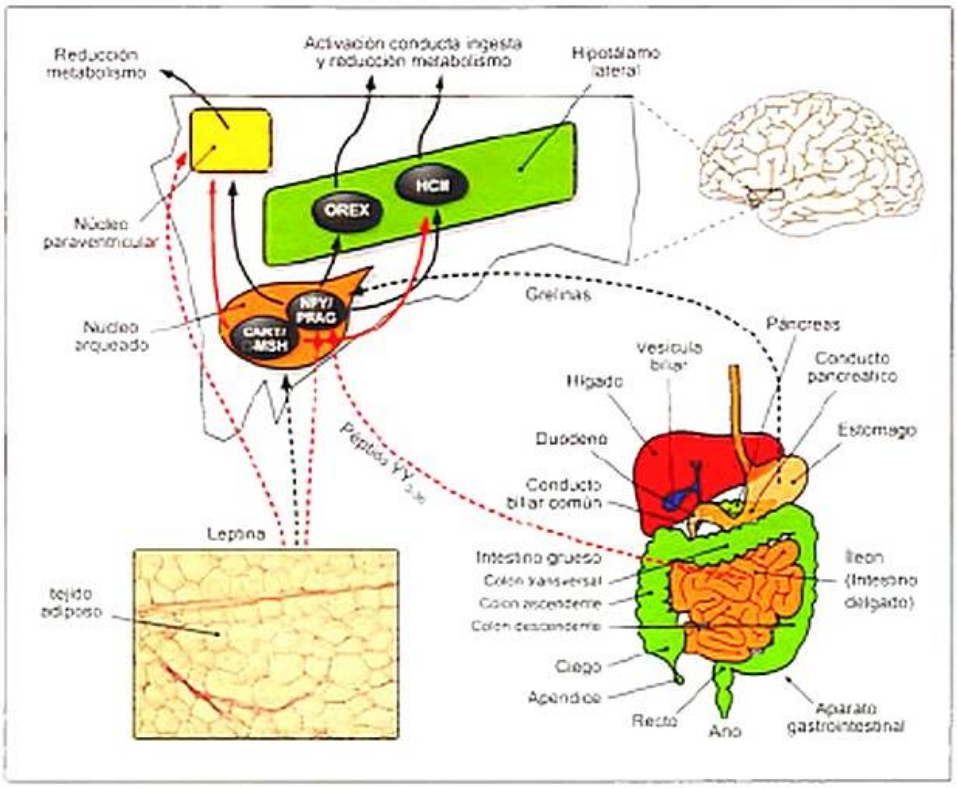


Figura 21-4. Esquema del control neural de la ingesta. Las líneas rojas representan las proyecciones inhibitorias (efectos inhibidores de la ingesta –saciedad–), mientras que las líneas negras representan las proyecciones excitatorias (efectos activadores de la ingesta –hambre–). α-MSH: hormona α-melanocito-estimulante; CART: péptido CART (*cocaine-amphetamine-regulated transcript*); HCM: hormona concentradora de melanina; NPY: neuropéptido Y; OREX: orexinas; PRAG: péptido asociado a agouti.

como el dinero, todo tipo de dispositivos electrónicos y digitales que van ligados a la sociedad actual, atributos estéticos como una deleitosa poesía o una puesta de sol en el mar mediterráneo, e incluso estados mentales como encontrar la solución a una determinada cuestión.

El dinero es un reforzador muy efectivo, que adquiere su valor por las interacciones sociales y que es utilizado diariamente en diferentes ámbitos vinculados al aprendizaje emocional de las personas. En relación al dinero y a otros reforzadores, se ha comprobado que, en general, las personas prefieren los refuerzos que se reciben de manera inmediata sobre aquellos que se reciben con demora. Por ejemplo, la mayoría de las personas prefieren recibir 100 euros hoy que 110 la semana que viene. No obstante, si a una persona se le pregunta si preferiría recibir 100 euros dentro de 50 semanas o 110 dentro de 51 semanas, seguramente que optará por la segunda opción. En los dos casos, hay una semana de diferencia pero la continuidad temporal es diferente. Estudios recientes muestran que cuando las personas tienen que elegir entre dos cantidades de dinero que se recibirán en momentos diferentes, la elección que implica que se obtenga el dinero hoy activa dos regiones del cerebro: el estriado ventral y la corteza prefrontal. No obstante, todas las personas no se comportan de igual forma ni son igualmente tolerantes con respecto a esperar la llegada de un posible refuerzo. En esta línea, se ha podido comprobar que el grado de activación que muestra una persona en el estriado ventral indica cuánto valora un retraso a la hora de recibir un refuerzo, como el dinero. De esta forma, las personas a las que no les gusta esperar para recibir el dinero muestran una menor activación en esta región con los refuerzos futuros.

La relación que tiene una persona con un refuerzo puede variar a lo largo del tiempo. Imagínese que una conocida marca de informática anuncia la puesta en el mercado de un dispositivo telefónico que, por las características y especificaciones que parece tener, revolucionará la gestión de las comunicaciones y de los datos personales. Transcurren los meses y el dispositivo no sale al mercado. El deseo de un adepto a la tecnología por el aparato aumenta cada día que pasa. Finalmente, la empresa decide sacar a la venta el aparato por un precio bastante alto. La persona compra el dispositivo. Semanas después de su adquisición, esta persona incondicional de la tecnología tiene su aparato en el escritorio de su estudio, donde casi no le presta atención. ¿Qué es lo que ha sucedido, si se trataba de un importante refuerzo para la persona? ¿Cómo ha disminuido el deseo de este adepto a la tecnología por el aparato una vez que lo ha adquirido y lo ha tenido en su poder? Realmente, el tipo de relaciones que se dan en este caso son muy complejas e implican diferentes factores motivacionales e incentivos que configuran el acercamiento hacia un determinado tipo de estímulo en un momento dado de la vida de la persona. Recientes trabajos llevados a cabo con técnicas de neuroimagen parecen mostrar que existe una región en el cerebro que podría explicar este cambio: la corteza prefrontal. Más adelante se profundizará en estos trabajos.

> En general, existe una preferencia por los refuerzos que se reciben de manera inmediata sobre aquellos que se reciben con demora. Así mismo, la relación que tiene una persona con el refuerzo puede variar a lo largo del tiempo.

En definitiva, el refuerzo y la motivación son dos procesos de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, como se verá posteriormente, la conducta motivada forma parte de los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos (v. Recuadro 21-2). En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivas. En esta dirección, un refuerzo se convierte en un objetivo implícito o explícito que puede incrementar la frecuencia de la conducta, provocando respuestas de acercamiento. Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de forma que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones (v. cap. 27). En la vida diaria la persona lleva a cabo diferentes juicios de valor cuando decide si comerá un bocadillo en lugar de una ensalada o si saldrá a pasear en bicicleta en lugar de ir al cine en un soleado día de primavera. Se trata de seleccionar un curso de una acción de un conjunto de posibles cursos, en función de valores asociados y de refuerzos anticipados. Pareciera que se está hablando de características que son inherentes a todas las personas, en tanto que cada una de ellas muestra diferentes preferencias, gustos sobre qué comer, qué hacer un día de primavera o qué comprar en las vacaciones navideñas. No obstante, las circunstancias pueden cambiar las preferencias de las personas, lo cual puede llevar a la elección más óptima desde un punto de vista objetivo o incluso a decisiones que no resultarían adecuadas. En un contexto social global vinculado a una crisis económica, por ejemplo, una persona puede ampliar los recursos que destinaría a comprar artículos de primera necesidad en detrimento de lo que gastaría en comprar artículos no tan necesarios. Entender cómo el cerebro incorpora los valores en la toma de decisiones se ha convertido en los últimos años en una de las áreas de interés de investigación de la neurociencia cognitiva. En esta línea, se ha podido comprobar que una región del cerebro (la corteza prefrontal ventromedial) se activa en función de las preferencias subjetivas que muestran las personas cuando optan por un producto determinado en el momento de la compra. En el capítulo 27 se tratarán con mayor detalle los procesos neurales implicados en la toma de decisiones.

> El procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones.

El cerebro puede utilizar la información reforzante para modular el aprendizaje y controlar aquellas conductas que están reguladas por el conocimiento de las relaciones de causa-efecto entre una acción determinada y la consecución de una meta. Los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de ésta (como se verá más adelante). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para la persona, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste-beneficio). De esta forma, se podría hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo, de la expectación de los refuerzos que parecen ser inminentes, así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso. Así, las neuronas que detectan la aparición de un refuerzo procesan la información sobre su valor motivacional y su identidad. Esta información podría ayudar a crear representaciones neurales que permitan a los individuos esperar refuerzos futuros acordes con la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en las contingencias del propio refuerzo.

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y valoración de los estímulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales. Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio del procesamiento neuronal del refuerzo. La lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdiálisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro son algunas de las diversas aproximaciones experimentales que han intentado determinar cómo se lleva a cabo el procesamiento neuronal del refuerzo y cuáles son las estructuras implicadas (Fig. 21-5).

> La información referente al refuerzo parece procesarse de formas diferentes por neuronas de diversas estructuras cerebrales, abarcando la detección y la percepción de los refuerzos, la expectación de refuerzos futuros, y hasta el uso de la información reforzante para el control de la conducta dirigida hacia metas determinadas y para modular los procesos de aprendizaje y memoria.

Motivación y sistemas cerebrales de refuerzo

Dado que en la naturaleza existen interacciones muy complejas entre el organismo y el ambiente, no es extraño pensar que el refuerzo y la motivación constituyan dos procesos de gran importancia biológica en las especies, en un intento de fomentar su bienestar y procurar su supervivencia. El estudio biológico de la motivación ha llevado a definirla como el conjunto de factores que inician, sostienen y dirigen una determinada conducta. Teniendo en cuenta que el entorno es cambiante, el animal debe mostrar una capacidad de adaptación para poder mantener el equilibrio interno corporal, cuyos procesos reguladores integran respuestas hormonales, nerviosas y conductuales, referidas tanto a estímulos internos (como un déficit de glucosa en la

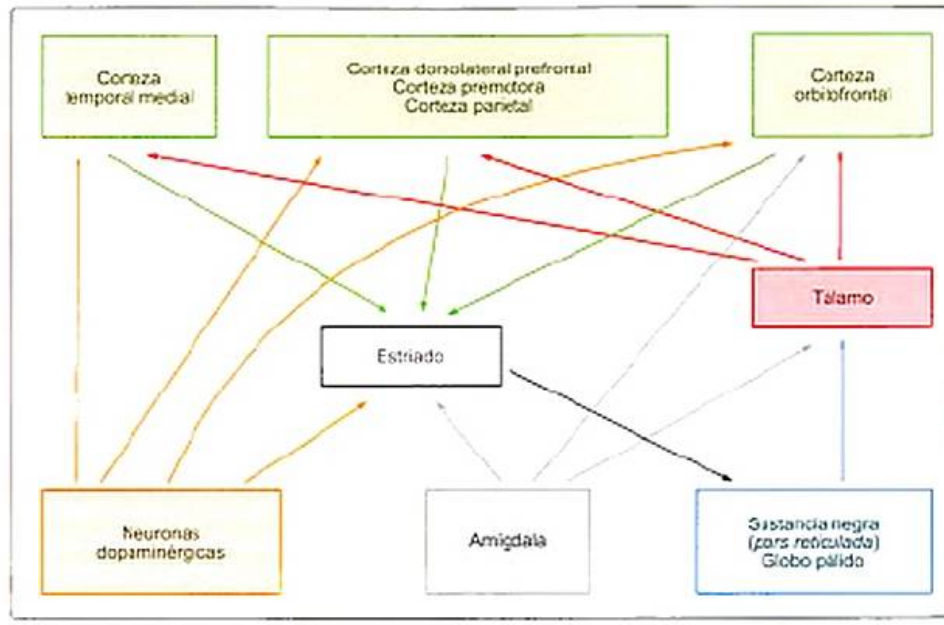


Figura 21-5. Existen ciertos sistemas neuronales involucrados en diferentes mecanismos subyacentes bajo diferentes formas de conducta adaptativa, dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes por el individuo. El cerebro es capaz de detectar los refuerzos, de predecir su aparición y de utilizar esta información para dirigir la conducta hacia dicha consecución.

sangre) como externos (como el olor o la viscosidad de un alimento determinado). Los mecanismos reguladores fisiológicos, que intentan paliar las alteraciones en condiciones internas, así como velar por la supervivencia del individuo y la continuidad de su especie, tienen tres funciones fundamentales:

- Dirigir la conducta hacia un objetivo específico.
- Organizar las secuencias conductuales.
- Incrementar el nivel general de activación del individuo con el fin de mejorar su ejecución.

Tanto el control de la conducta como la regulación de las funciones internas del cuerpo requieren la extracción de la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones: información relativa a la presencia de los refuerzos, al valor que les otorga a su predictibilidad y accesibilidad, y a los gastos asociados a su consecución (relación coste-beneficio).

> Los sistemas cerebrales del refuerzo constituyen un importante componente de la motivación, puesto que la mayoría de las sustancias adictivas, por ejemplo, actúan sobre las vías neurales que mediatizan las conductas motivadas por la supervivencia del animal. La estimulación eléctrica de los lugares del cerebro donde interactúan muchas de las drogas de abuso se muestra como placentera, dado que es capaz de evocar estados motivacionales determinados y de activar los sistemas neurales que, por norma general, están involucrados en los estímulos reforzantes «naturales».

Se debe partir del hecho de que el procesamiento de la información reforzante es harto complejo y que, por lo tanto, no podría únicamente asentarse sobre adaptaciones relacionadas con el mantenimiento del equilibrio interno. Más bien, serían otro tipo de adaptaciones relacionadas con los mecanismos de plasticidad cerebral las que darían cuenta de gran parte del procesamiento que se realiza de la información reforzante y que constituye uno de los rasgos cardinales del aprendizaje relacionado con el refuerzo que se describirá posteriormente.

> Existe un vínculo funcional muy importante entre el refuerzo, la plasticidad cerebral y los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Procesamiento de la información reforzante

Los mecanismos de aprendizaje que conllevan a la asociación de estímulos con contextos específicos o con conductas y respuestas que implican la búsqueda de un determinado refuerzo, la implementación de una acción para conseguir un refuerzo o su propio consumo, son esenciales para entender cómo el cerebro procesa la información reforzante. Todos los mecanismos de aprendizaje y memoria sobre la importancia de la predictibilidad de un refuerzo en función de estímulos concretos y de las respuestas del repertorio de un individuo que se tienen que llevar a cabo para conseguir el refuerzo, requieren el almacenamiento de patrones específicos de información en el cerebro. La información almacenada en circuitos neurales críticos debe proporcionar las representaciones internas necesarias para que un individuo disponga de la información sobre las secuencias conductuales que pueden conducir de forma eficiente a la obtención del refuerzo, para disponer información sobre qué estímulos predicen la presencia y la administración de un refuerzo y para tener información sobre la valencia que tiene para el individuo (tanto los refuerzos como los estímulos que se encuentran asociados).

Los estímulos reforzantes constituyen una información de gran importancia biológica para el organismo, dado que tienen un papel relevante dentro de su supervivencia y bienestar.

Se ha observado que algunas estructuras cerebrales parecen tener una importancia crucial a la hora de *detectar* y *percibir* un refuerzo e incluso de detectar los estímulos que predicen su llegada. Por ejemplo, en un paradigma de condicionamiento clásico, después de asociar de manera contingente el sonido de una campana con la presentación de comida, la presentación del estímulo condicionado (la campana) se convierte en un estímulo predictivo de la aparición subsecuente de un refuerzo (la comida). Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (v. Recuadro 21-3) son capaces de detectar la presencia de un refuerzo; para ello, emiten una señal global de información a todas las neuronas del estriado y a muchas de las neuronas de la corteza prefrontal. Diferentes estudios han mostrado que las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre refuerzos y castigos, y que la actividad de las neuronas de la corteza prefrontal medial correlaciona con la magnitud de los estímulos reforzantes. Muchas neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal responden preferentemente a refuerzos que se administran de manera impredecible, fuera del contexto de la tarea conductual en la que se habían entrenado a los sujetos experimentales.

Por otro lado, la detección de un estímulo que precede la aparición de un refuerzo determinado puede generar un estado de *expectación* en el individuo que lo ha percibido. Autores como Wolfram Schultz et al., de la Universidad de Friburg, exponen que la expectación a un refuerzo se puede deber a la actividad neuronal sostenida que sigue a la presentación de un estímulo predictivo del refuerzo, y persiste durante varios segundos hasta que el estímulo reforzante es administrado. Varios estudios conductuales han mostrado que, en tareas en las que los animales aprenden a discriminar entre estímulos reforzados y estímulos no reforzados, los sujetos experimentales inicialmente esperan recibir refuerzo en todos los ensayos de la tarea; sin embargo, con posterioridad, por medio de la experiencia, van adaptando sus expectativas de refuerzo. Se ha comprobado, mediante estudios electrofisiológicos, que neuronas del estriado y de la corteza orbitofrontal tienen inicialmente una actividad de expectación al refuerzo durante todos los ensayos con estímulos nuevos para el individuo; sin embargo, con la experiencia, esta actividad se restringe progresivamente a los ensayos reforzados. Experimentos con primates no humanos han demostrado que cuando se les presentan dos estímulos reforzantes diferentes y se proporciona la posibilidad de elegir uno de ellos, las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre ambos estímulos, según la preferencia del animal creada por la experiencia previa con dichos estímulos. Por ejemplo, considerada una neurona que tiene un grado de activación mayor ante la expectación del refuerzo A (preferido por el animal) que ante la expectación del refuerzo B (no preferido por el animal), esta neurona responderá en un grado mayor al refuerzo B si este último se presenta con un refuerzo todavía menos preferido (refuerzo C). Desde una perspectiva biológica, es capital para el individuo la integración de la información sobre la expectación del refuerzo con procesos que mediatizan la conducta de adquisición de éste.

El control de la conducta requiere la extracción de la información reforzante de una larga variedad de estímulos y situaciones. Esta información sobre la presencia y el valor de los refuerzos, así como sobre su predictibilidad y accesibilidad, es esencial para poder establecer pautas conductuales que permitan al organismo la adquisición de dichos estímulos reforzantes. Diferentes trabajos experimentales sugieren que mientras la corteza orbitofrontal parece estar más relacionada con la detección, percepción y expectación del refuerzo, la corteza prefrontal dorsolateral podría utilizar la información relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes.

En el cerebro existen múltiples sistemas, anatómicamente diferenciados, implicados en el procesamiento de la información reforzante, cuyos componentes estructurales podrían interaccionar con el fin de proporcionarle al individuo las herramientas adecuadas para poder captar la información importante y saliente del ambiente (externo e interno), procesarla (según las representaciones motivacionales del individuo) y responder de la manera más adecuada posible, de cara a la posible consecución de una meta u objetivo.

Recuadro 21-3. Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas

En primer lugar, es necesario tener presente que en el mesencéfalo se localiza la sustancia negra. Ésta presenta dos partes: la parte compacta *(pars compacta)* y la parte reticulada *(pars reticulata)*. La parte compacta proporciona proyecciones dopaminérgicas amplias y moduladoras a otras regiones de los ganglios basales, especialmente al estriado, mientras que la parte reticulada envía proyecciones inhibitorias (GABA-érgicas) al tálamo. Por este motivo, cuando se haga referencia a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo se tendrá en cuenta a la parte compacta de la sustancia negra y no a la parte reticulada. Además de la parte compacta de la sustancia negra, otras neuronas dopaminérgicas son las del área tegmental ventral y los grupos de células retrorrubrales. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas reciben conexiones del estriado, de los segmentos externo e interno del globo pálido, del pálido ventral, del núcleo del lecho de la estría terminal, del núcleo central de la amígdala, de la sustancia innominada *(innominata)* sublenticular, del núcleo pedunculopontino, del núcleo del rafe dorsal, del colículo superior y, en primates, de la corteza prefrontal. Con respecto a las eferencias, las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas proyectan de forma masiva al estriado. Estas neuronas dopaminérgicas también proyectan al hipotálamo, a la sustancia gris periacueductal, al núcleo del lecho de la estría terminal, a la amígdala, al hipocampo y, en el caso de los primates, a la corteza prefrontal.

SUSTRATO NERVIOSO DEL REFUERZO

Desde el inicio del descubrimiento del fenómeno de la AEIC surgió la idea de que la estimulación eléctrica cerebral reforzante podría activar los mismos circuitos que activaban los incentivos naturales, como la comida y el sexo (v. cap. 22). A partir de este punto de vista, fueron surgiendo evidencias experimentales que mostraban la posible existencia de múltiples estructuras neurales subyacentes tanto al reforzamiento natural como a la estimulación eléctrica cerebral. La duda radicaba en si estas localizaciones anatómicas se organizaban en paralelo a través de múltiples circuitos de refuerzo, o si formaban un sistema único que interconectaría dichas localizaciones anatómicas de una forma seriada. Inicialmente, se supuso que la AEIC era un fenómeno unitario localizado en algún sistema neural, y que sus propiedades eran las mismas con independencia del punto de estimulación (Fig. 21-6). No obstante, evidencias posteriores pusieron de manifiesto que la estimulación reforzante del cerebro era un fenómeno extremadamente complejo que implicaba diferentes sistemas independientes.

Clásicamente, en modelos animales se han identificado cuatro sistemas que podrían considerarse sustratos neurales del refuerzo: el sistema del haz prosencefálico medial (Fig. 21-7), un circuito originado en la corteza prefrontal, el sistema locomotor mesolímbico-estriatopalidal-mesencefálico, y un circuito del cerebro posterior relacionado con la conducta refleja oral gustativa. A pesar de que a partir de los estudios de estimulación eléctrica, farmacológicos, fisiológicos y conductuales se han encontrado múltiples regiones poblaciones neuronales pertenecientes a estos sistemas, dos parecen ser de crítica importancia, a saber, las neuronas dopaminérgicas del núcleo *accumbens* y las del área tegmental ventral.

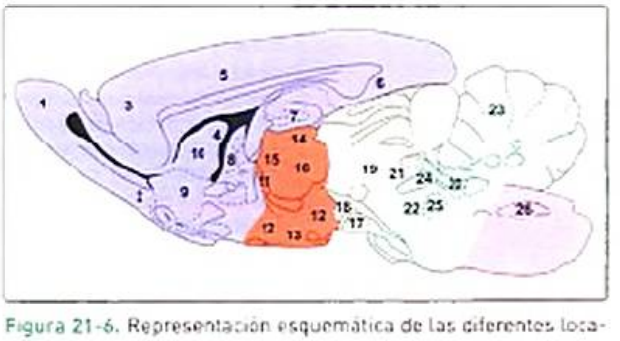


Figura 21-6. Representación esquemática de las diferentes localizaciones anatómicas en las que se puede obtener autoestimulación eléctrica intracraneal en el cerebro de rata según Phillips y Fibiger (1989). **Telencéfalo**: 1: bulbo olfatorio; 2: corteza prepiriforme; 3: corteza prefrontal medial; 4: órgano subfornical; 5: corteza cingulada; 6: corteza entorrinal; 7: hipocampo; 8: *septum*; 9: núcleo *accumbens*; 10: caudado-putamen. **Diencéfalo**: 11: fórnix; 12: hipotálamo lateral (haz prosencefálico medial); 13: hipotálamo ventromedial; 14: núcleo mediodorsal del tálamo; 15: núcleo parietal del tálamo; 16: núcleo central del tálamo. **Mesencéfalo**: 17: sustancia negra; 18: área tegmental ventral; 19: sustancia gris periacueductal; 20: núcleo mesencefálico del nervio trigémino; 21: rafe dorsal; **Metencéfalo**: 22: rafe medial; 23: cerebelo; 24: pedúnculos cerebelosos superiores; 25: núcleo motor del nervio trigémino. **Mielencéfalo**: 26: núcleo del tracto solitario.

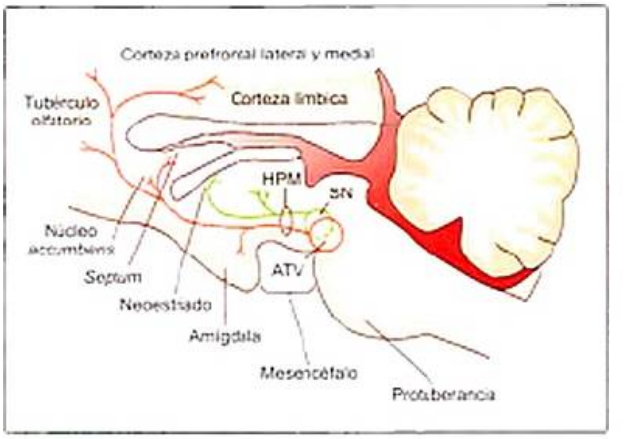


Figura 21-7. Relación entre el haz prosencefálico medial y los principales sistemas dopaminérgicos en el cerebro. El haz prosencefálico medial está constituido por un conjunto de fibras que se proyectan a lo largo de un eje rostral-caudal, desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo basal; además, se compone de conexiones ascendentes y descendentes que abarcan los diferentes sistemas monoaminérgicos del cerebro. Las proyecciones descendentes son, básicamente, de naturaleza dopaminérgica y se encuentran muy relacionadas con la producción del efecto reforzador de los estímulos. Concretamente, se ha sugerido que el circuito anatómico crítico responsable de los efectos reforzantes de la activación del haz prosencefálico medial (HPM) es el constituido por el hipotálamo lateral, el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens. Parece ser que este circuito crítico se origina en el área preóptica medial y en el hipotálamo lateral, lugar de convergencia de las aferencias descendentes de este haz. Estos axones proyectan de forma ininterrumpida hasta hacer sinapsis con estructuras dopaminérgicas mesencefálicas, entre las que destaca el área tegmental ventral. Los axones eferentes del sistema dopaminérgico mesolímbico conectan el mesencéfalo con el núcleo accumbens. SN: sustancia negra.

Como se ha visto en capítulos anteriores, con relación a las neuronas dopaminérgicas pueden distinguirse cinco vías claramente diferenciadas:

- La vía dopaminérgica nigroestriada, que proyecta de la sustancia negra del mesencéfalo al estriado dorsal, formando parte del sistema nervioso extrapiramidal.
- La vía dopaminérgica mesolímbica, que proyecta del área tegmental ventral al núcleo *accumbens*.
- La vía dopaminérgica mesocortical, que proyecta del área tegmental ventral a diferentes regiones de la corteza prefrontal.
- La vía dopaminérgica tuberoinfundibular, que proyecta del hipotálamo a la hipófisis anterior, controlando la secreción de prolactina.
- Una quinta vía dopaminérgica que procede de diferentes localizaciones, como la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, diferentes núcleos hipotalámicos y el núcleo parabraquial lateral y que proyecta al tálamo. Hoy en día no está clara la función de esta vía.

Como se verá más adelante, la liberación de dopamina en el estriado dorsal y ventral, en la amígdala y en la corteza prefrontal podría desempeñar un papel crítico en la señaliza-

ción del valor y la significancia motivacional de las experiencias, los estímulos y las respuestas que lleva a cabo el individuo para obtener un refuerzo (fig. 21-8). Es necesario tener presente que la arquitectura de proyecciones difusas del sistema dopaminérgico no es un sustrato anatómico susceptible de poder procesar y almacenar información detallada y compleja, pero sí para coordinar las respuestas orientadas hacia los estímulos salientes y los refuerzos a través de la corteza prefrontal, el núcleo *accumbens*, el estriado, el hipocampo y la amígdala, entre otros. La liberación de dopamina en estos sistemas podría servir para determinar las valoraciones que el individuo lleva a cabo de las posibles metas y de las conductas relacionadas con el refuerzo, al interactuar con circuitos que codifican la información precisa sobre los estímulos y sobre lo que éstos predicen.

> **¡**
>
> Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico y mesocortical, fundamentalmente las proyecciones del área tegmental ventral al núcleo *accumbens*, se han caracterizado como elementos clave en el sustrato neural del refuerzo. Sobre todo una región específica del núcleo *accumbens* (la región denominada en la bibliografía anglosajona, región *shell*) ha mostrado tener una gran importancia.

Tal como hemos señalado anteriormente, subyacente al procesamiento de la información reforzante hay una serie de aprendizajes con relación a las experiencias que se asocian a un refuerzo, a los estímulos que lo predicen y a las acciones que el individuo realiza para poder acceder a dicho refuerzo. Este tipo de aprendizajes parece consolidarse y almacenarse en el cerebro utilizando los mismos mecanismos que otros tipos de memoria con relación a cambios en los patrones y en la fuerza sináptica de conexiones excitatorias glutamatérgicas y conexiones inhibitorias GABA-érgicas. En apartados posteriores se tratarán los mecanismos plásticos asociados a la adicción de una forma más detallada.

> **¡**
>
> Las interacciones entre los aferentes dopaminérgicos y los circuitos glutamatérgicos en estructuras tan diversas como el núcleo *accumbens*, la corteza prefrontal, el estriado dorsal o la amígdala podrían asociar la información sobre los diferentes estados motivacionales del organismo con la información sensorial específica y los repertorios conductuales almacenados.

El tipo celular principal en el área tegmental ventral es el de las neuronas dopaminérgicas, las cuales reciben inervaciones excitatorias de la corteza prefrontal, del núcleo tegmental laterodorsal y del hipotálamo lateral. Las neuronas dopaminérgicas son inhibidas a través de proyecciones GABA-érgicas provenientes del núcleo *accumbens* y del pálido ventral, así como mediante interneuronas locales, las cuales inducen respuestas mediadas por el receptor $GABA_A$, que se encuentra acoplado a un canal de Cl^-. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral proyectan de forma principal al núcleo *accumbens* y a la corteza prefrontal. No obstante, aproximadamente un 35 % de las neuronas del área tegmental ventral son GABA-érgicas y, además de tener un papel fun-

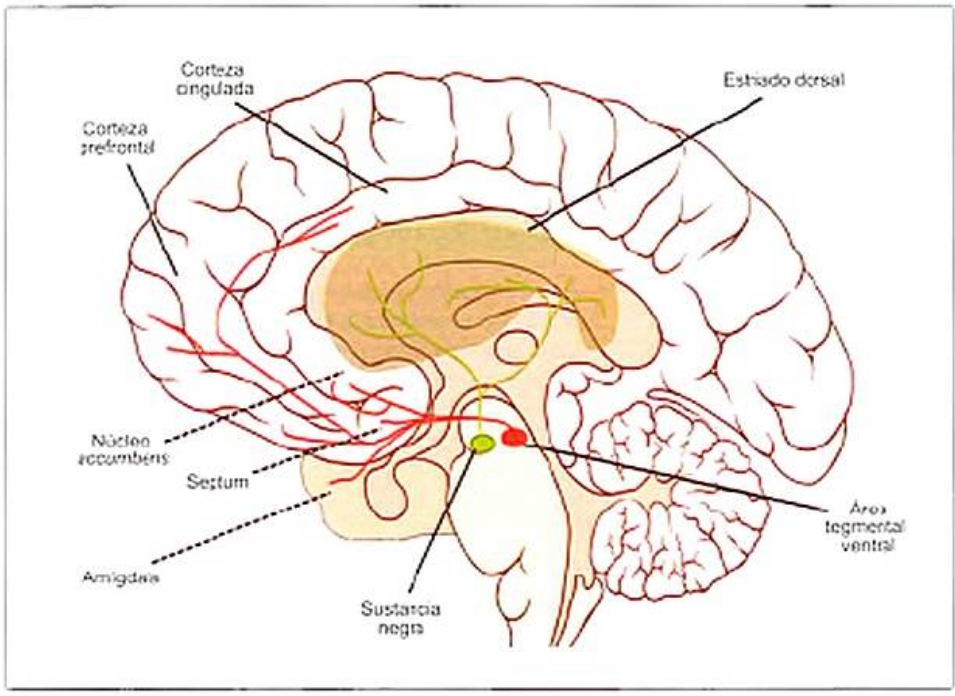


Figura 21-8. Representación de las estructuras mesencefálicas en las que se ubican los cuerpos celulares dopaminérgicos y sus proyecciones telencefálicas. Desde la sustancia negra se forma la vía nigroestriada (en verde), mientras que desde el área tegmental ventral se forman las vías mesocortical y mesolímbica (en rojo). Se trata de un conjunto de neuronas que proyectan desde el mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) a diferentes regiones del telencéfalo. De este modo, la inervación dopaminérgica del cerebro consiste en un conjunto (relativamente pequeño) de cuerpos celulares ubicados en el mesencéfalo que proyectan de forma amplia a través del neuroeje con múltiples dianas. Desde la sustancia negra se proyecta fundamentalmente al estriado dorsal (caudado y putamen), mientras que desde el área tegmental ventral se generan proyecciones a la corteza prefrontal, al estriado ventral (núcleo *accumbens*), a diferentes regiones de la corteza límbica, al tubérculo olfatorio, a la amígdala, al *septum*, etc. En la imagen no se representa la vía dopaminérgica tuberoinfundibular ni las proyecciones dopaminérgicas que llegan al tálamo.

damental en la inhibición local, se ha podido comprobar que también proyectan al núcleo *accumbens* y a la corteza prefrontal (Fig. 21-9).

> **Las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal al núcleo *accumbens* parecen constituir un componente importante del sustrato neural del refuerzo.**

En definitiva, son diversas las estructuras del prosencéfalo con cierta unidad funcional, morfológica e histoquímica que podrían ser el sustrato nervioso de los reforzadores naturales y de las sustancias de abuso. Aparentemente son varios los sistemas neurofisiológicos que coordinan las respuestas reguladoras de los mecanismos motivacionales apetitivos, integrando estas respuestas con los procesos de aprendizaje y memoria. También parece que la integración de la actividad de las estructuras límbicas, hipotalámicas y troncoencefálicas implicadas en estos procesos está modulada por sistemas ascendentes monoaminérgicos, sobre todo por las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo activan los procesos de refuerzo, colaborando en el aprendizaje de secuencias conductuales por medio, sobre todo, de las funciones asociativas del sistema límbico, aspectos que trataremos más adelante.

En seres humanos, recientes estudios de neuroimagen muestran la existencia de una compleja red neural subyacente a diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Dentro de dicha red, las estructuras clave incluyen la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal orbital, medial y dorsal, el estriado ventral, el pálido ventral, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, la habénula lateral, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y otras poblaciones troncoencefálicas como el núcleo pedunculopontino tegmental y los núcleos del rafe (Fig. 21-10). En cualquier caso, la existencia de sustratos relativamente independientes podría reflejar el hecho que distintas clases de situaciones reforzantes puedan afectar a la conducta a través de la acción de procesos neurales disociables, a pesar de la existencia de múltiples interacciones funcionales.

Hoy en día hay un gran cúmulo de datos provenientes de estudios de farmacología, de electrofisiología, de estimulación eléctrica y de genética en modelos animales. Para la neurociencia cognitiva, el reto radica en cómo trasladar esta información al estudio de la anatomía y la funcionalidad en el cerebro humano a partir de la implementación de diferentes técnicas, como la resonancia magnética estructural (RM) y funcional (RMf), la tomografía por emisión de positrones (PET), la electroencefalografía (EEG) o las técnicas de estimulación cerebral no invasivas. En los siguientes puntos se describirán de forma resumida los principales datos acerca de las bases neurales y funcionales del procesamiento de la información reforzante sobre la base de este intento traslacional. En el procesamiento de la información reforzante tiene lugar la combinación de diferentes funciones y capacidades. Por un lado, el individuo ha de ser capaz de detectar y percibir los estímulos reforzantes. A partir de aquí tiene

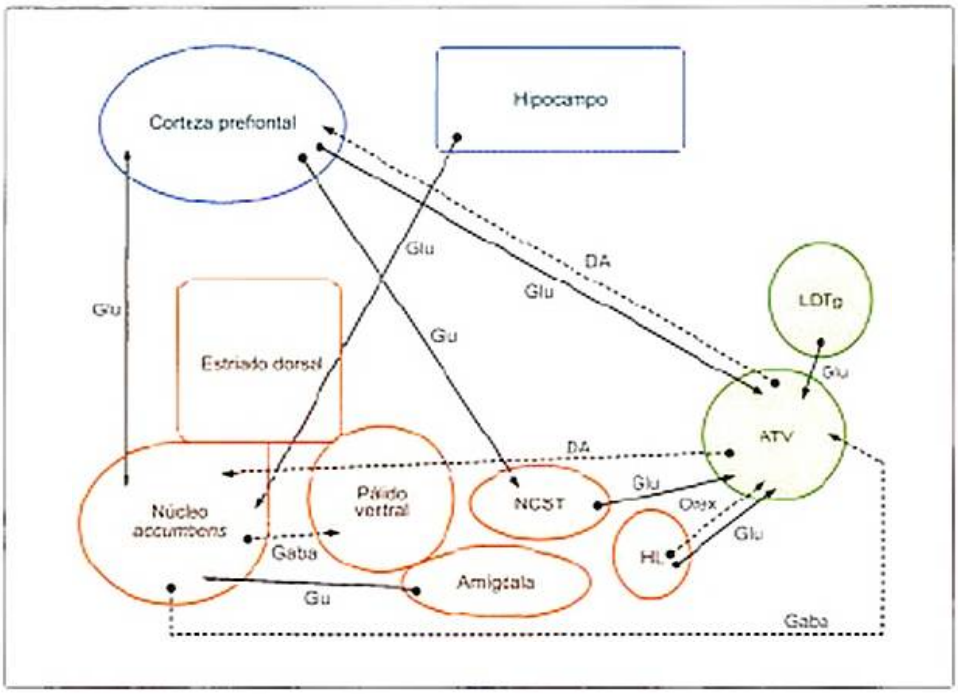


Figura 21-9. Esquema de las conexiones de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical. En la figura sólo se muestran las principales proyecciones dopaminérgicas al núcleo *accumbens* y a la corteza prefrontal. Se representan las sinapsis excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (GABA-érgicas). Las neuronas espinosas (neuronas GABA-érgicas con gran número de espinas dendríticas) del núcleo *accumbens* reciben conexiones excitatorias de estructuras del lóbulo temporal medial (fundamentalmente, hipocampo y amígdala) y de la corteza prefrontal. Asimismo, estas neuronas establecen conexiones inhibitorias con células ubicadas en el área tegmental ventral y en el pálido ventral. La activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la liberación consecuente de dopamina, además de relacionarse con la administración de drogas, parecen darse delante de la novedad y durante la codificación de la señal de predicción del valor reforzante de un estímulo en relación con su valor esperado. No se representan en la figura otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico de los núcleos del rafe, de los que hoy se sabe que participan en el procesamiento de la información reforzante, tal como se verá más adelante. ATV: área tegmental ventral; DA: dopamina; GABA: ácido γ-aminobutírico; Glu: glutamato; HL: hipotálamo lateral; LDTg: núcleo lateral dorsal tegmental; NCET: núcleo del lecho de la estría terminal; Orex: orexinas.

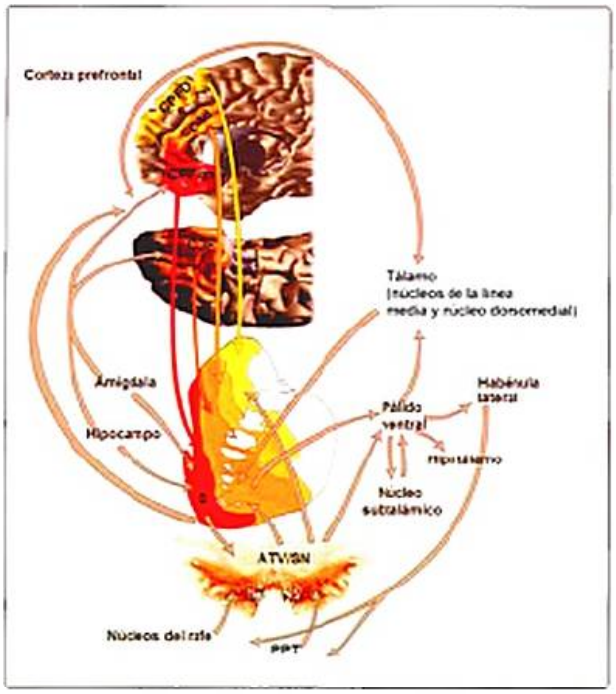


Figura 21-10. Estudios recientes han mostrado que las regiones mesencefálicas y estriatales implicadas en el procesamiento de la información reforzante son más extensas de lo que se creía inicialmente. Dichas regiones incluyen todo el estriado ventral y las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, respectivamente. El estriado ventral recibe su principal entrada de información cortical de la corteza orbitofrontal y de la corteza cingulada anterior. Asimismo, también recibe múltiples conexiones de las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas. El estriado ventral proyecta al pálido ventral y al área tegmental ventral y a la sustancia negra, desde donde se envían proyecciones hacia la corteza prefrontal a través del núcleo dorsomedial del tálamo. Otras estructuras implicadas son los núcleos del rafe y el núcleo pedunculopontino tegmental (que proyectan a las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas), la amígdala y el hipocampo (que proyectan a la región *shell* del núcleo *accumbens* y a la corteza prefrontal), la habénula lateral (que recibe proyecciones el pálido ventral y envía información a las neuronas serotoninérgicas del rafe y al núcleo pedunculopontino tegmental), el núcleo subtalámico (con conexiones bidireccionales con el pálido ventral) y el hipotálamo (que recibe proyecciones del pálido ventral). ATV: área tegmental ventral; CCAd: corteza cingulada anterior dorsal; COF: corteza orbitofrontal; CPFD: corteza prefrontal dorsal; CPFDvm: corteza prefrontal ventromedial; PPT: núcleo pedunculopontino tegmental; S: región *shell* del núcleo *accumbens*; SN: sustancia negra.

lugar la evaluación de dichos estímulos, el desarrollo de las conductas apropiadas para su consecución y la inhibición de las conductas inapropiadas que lo alejen de los estímulos; todo ello tiene lugar sobre la base de las experiencias previas de la persona. Por otro lado, estas funciones se pondrán en marcha no sólo delante de estímulos reforzantes en sí mismos, sino también delante de los estímulos que precedan a los refuerzos, con lo que se tendrán que desplegar y poner en funcionamiento diferentes aspectos del aprendizaje asociativo. Esto supone que debe haber un sustrato neural muy complejo para poder sustentar todas estas funciones y capacidades.

> La integración de diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante y la interacción del sustrato neural del refuerzo con otras regiones cerebrales implicadas en la cognición y el procesamiento sensoriomotor parecen de crítica importancia para tener un modelo neural explicativo que abarque todos los aspectos anteriormente comentados.

Corteza prefrontal

Como se ha visto en el capítulo 3 y se retomará en los capítulos 25 y 27, la organización de la corteza prefrontal humana es harto compleja. Para presentar los datos del procesamiento de la información reforzante, el análisis se centrará principalmente en varias regiones de la corteza prefrontal. En términos generales, las regiones corticales relacionadas con el refuerzo son la corteza orbitofrontal (áreas 11, 12, 13 y 14), la corteza cingulada anterior (áreas 24, 25 y 32), la corteza prefrontal ventromedial (áreas 11, 10 y 32) y la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46). En el capítulo 25 se verá que las áreas 25 y 32 forman parte de una red neural implicada en el procesamiento de la información emocional (la red medial). El área 24, por su parte, corresponde a la corteza cingulada anterior dorsal y, como se verá a continuación, es una región de importancia en el sustrato neural del refuerzo. Dentro de la corteza prefontal ventromedial es posible distinguir una subregión denominada, en la mayoría de los trabajos, corteza prefrontal medial, que queda circunscrita a las áreas 10/32, sin incluir la corteza orbitofrontal medial (área 11) ni la corteza cingulada anterior dorsal (área 24) (fig. 21-11).

> Diferentes estudios de neuroimagen y de electrofisiología han mostrado que los estímulos que son más valorados por una persona tienden a evocar un aumento en la actividad de la corteza prefrontal ventromedial.

Como se verá en el capítulo 25, los estudios clínicos han mostrado que la lesión de esta región cortical reduce la sensibilidad individual a las consecuencias negativas de las acciones, haciendo a los pacientes insensibles a las señales de riesgo o seguridad de las elecciones que van tomando. Al principio del capítulo se ha definido el concepto de refuerzo y en dicha definición se ha incluido tanto a los estímulos de naturaleza sexual o alimentaria (refuerzos primarios) como a otro tipo de estímulos, como el dinero (refuerzos secundarios). A partir de diferentes estudios de neuroimagen se ha podido comprobar que tanto la exposición a los refuerzos primarios como la exposición a los refuerzos secundarios provocan un aumento de la actividad en diferentes regiones de la corteza prefrontal, sobre todo en la zona ventromedial. En esta línea, se ha comprobado que tanto los refuerzos de tipo sensorial (p. ej., la comida) como aquellos abstractos (p. ej., el dinero) inducen activaciones en la corteza orbitofrontal, de manera que las regiones más posteriores tienden a activarse delante de refuerzos sensoriales y las regiones más mediales, delante de refuerzos abstractos. Por su parte, los castigos tam-

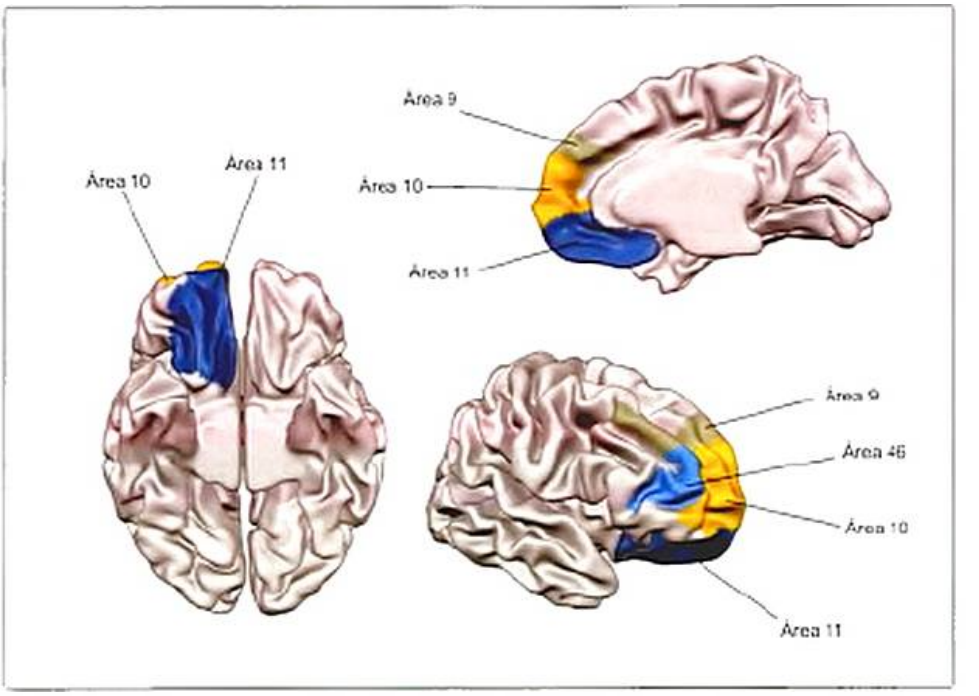


Figura 21-11. Representación de algunas regiones de la corteza prefrontal implicadas en el procesamiento de la información reforzante.

bién inducen activaciones en las regiones más laterales de la corteza orbitofrontal.

En el procesamiento de la información reforzante resulta de crítica importancia el aprendizaje asociativo, que posibilita que un estímulo determinado informe sobre la ocurrencia de un refuerzo, la ausencia de éste o la aparición de un castigo. De esta forma, dichos estímulos proporcionan a la persona la información necesaria para anticipar la llegada de un refuerzo. Igualmente, se fortalecen las respuestas operantes que han llevado previamente a la consecución efectiva de un refuerzo para el individuo.

Como se verá en los próximos apartados, la actividad de las neuronas estriatales esta modulada tanto por claves informativas como por estímulos desencadenantes de respuestas operantes. No obstante, la actividad de la corteza prefrontal ventromedial se ha asociado más con el resultado de un refuerzo que con su anticipación. Dentro de la corteza prefrontal ventromedial, la corteza prefrontal medial se activa de forma preferencial cuando se informa a los participantes de los estudios que han obtenido un refuerzo de manera satisfactoria (resultado de un refuerzo). Es decir, esta región muestra un descenso de activación cuando no se obtiene un refuerzo esperado y un aumento de la activación cuando se obtiene un refuerzo esperado, sobre todo con relación a refuerzos abstractos como el dinero. De todas formas, la corteza prefrontal medial también parece responder ante aspectos contextuales del refuerzo durante la anticipación, y su actividad correlaciona con la magnitud de un refuerzo esperado. Se ha podido comprobar que aunque las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas del área tegmental ventral y el núcleo *accumbens* también son sensibles a la magnitud de un refuerzo esperado (este aspecto se estudiará con detalle en el próximo apartado), la corteza prefrontal medial además lo es a la probabilidad del refuerzo esperado.

> La corteza prefrontal medial se activa de manera preferencial cuando se obtiene un refuerzo de manera satisfactoria. Su actividad también correlaciona con la magnitud y la probabilidad del refuerzo esperado.

¿Cómo las personas sopesan los diferentes factores que las llevan a tomar la decisión de comprar una determinada cosa? Diferentes estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen funcional han aportado evidencias que supieren que son diferentes los circuitos cerebrales que anticipan la ganancia y la pérdida. La preferencia por un determinado producto activa al núcleo *accumbens*, mientras que si el precio del producto es excesivo se activa la ínsula y se desactiva la corteza prefrontal medial antes de tomar la decisión de comprarlo. Si la activación de la corteza prefrontal medial se ve reducida delante de un alto precio en el caso del comprador, ¿qué sucede con el vendedor? Se ha podido comprobar que, en el caso de los vendedores, la actividad de esta región cortical se ve notablemente aumentada en respuesta a precios altos.

> La activación de la corteza prefrontal medial podría sopesar los posibles beneficios sobre los costes cuando las personas consideran realizar una inversión de riesgo, integrando la información proveniente del núcleo *accumbens* y de la ínsula. Además, la activación de esta región prefrontal podría integrar el valor a través de diferentes dimensiones de un estímulo o a través de diferentes estímulos.

El deseo que una persona muestra hacia algo depende, entre otras cosas, de cuánto tardará en conseguirlo. Por norma general, las personas muestran una preferencia por los refuer-

zos que se obtendrán de forma inmediata sobre aquellos que se obtendrán de forma demorada. Por lo tanto, para ahorrar para un futuro y evitar compras impulsivas hay que vencer esta tendencia. Tal como hemos señalado al principio del capítulo, la mayoría de las personas prefiere refuerzos inmediatos más pequeños que refuerzos demorados más grandes, por ejemplo, recibir ahora 50 euros en lugar de recibir 55 dentro de una semana. No obstante, delante de la hipotética situación de recibir 50 euros en 55 semanas o 55 euros en 56 semanas, la mayoría de las personas suele elegir la opción de mayor magnitud (55 euros). En ambas situaciones hipotéticas la diferencia es de 5 euros, no obstante en la primera situación los 50 euros se pueden recibir de forma inmediata, mientras que en la segunda situación tanto los 50 como los 55 euros se recibirán de forma demorada, aunque entre ambos haya una diferencia también de una semana de tiempo. Cuando los participantes de los estudios tienen que tomar decisiones entre dos refuerzos monetarios que pueden ser recibidos en momentos diferentes, la elección de un refuerzo que se puede obtener de forma inmediata activa el estriado ventral y la corteza prefrontal medial. La magnitud de la activación en el estriado ventral parece monitorizar cuánto una persona valora un refuerzo recibido con demora. Al respecto, se da una menor activación en esta región delante de refuerzos futuros (demorados) en las personas cuyos datos conductuales indican que son muy reticentes a esperar. En contraste, la corteza prefrontal lateral se activa de forma similar delante del refuerzo, independientemente del tiempo que tiene que esperar la persona para recibirlo. Estos resultados sugieren que las preferencias por refuerzos recibidos de forma inmediata o refuerzos recibidos con demora parecen depender de la interacción entre estas regiones cerebrales. De esta forma, cuando uno se enfrenta a una decisión que lleva a elegir entre un refuerzo inmediato y un refuerzo demorado, un aumento en la actividad del estriado ventral y de la corteza prefrontal medial dará por resultado probablemente una preferencia por el refuerzo inmediato (p. ej., elegir recibir 50 euros hoy en lugar de 55 la próxima semana). En cambio, cuando hay que elegir entre dos refuerzos demorados (como en el caso de la segunda situación hipotética) la corteza prefrontal lateral permitiría centrar la toma de decisión en la valoración de la magnitud de refuerzo más que en su proximidad temporal (y, por ello, preferir recibir 55 euros en 56 semanas que 50 euros en 55 semanas). En el capítulo 27 se profundizará el estudio de los mecanismos neurales subyacentes a la toma de decisiones.

Por otro lado, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada anterior dorsal también participan de forma activa en el procesamiento de la información reforzante. Como se ha visto en el capítulo 16, la corteza prefrontal dorsolateral resulta de crítica importancia cuando los mecanismos de memoria de trabajo son necesarios para monitorizar respuestas conductuales basadas en incentivos. Por sus amplias conexiones con otras regiones corticales, la corteza cingulada anterior dorsal queda constituida como un enclave anatómico cardinal para la representación de diferentes funciones sensoriomotoras, cognitivas y motivacionales. Esta región cortical parece estar implicada en la monitorización de dichas funciones en situaciones de conflicto potencial, lo cual puede ser de importancia cardinal cuando se comparan opciones de un valor similar. Diferentes estudios de neuroimagen han mostrado en contextos de compra e inversión que las opciones altamente valoradas por la persona elicitan un aumento de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral. Por otro lado, en ese mismo tipo de contextos, la consideración de opciones que entran en conflicto en diferentes dimensiones (p. ej., un producto de precio muy alto pero valorado muy positivamente por la persona) aumenta la activación de la corteza cingulada anterior dorsal.

> La corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada anterior podrían actuar de manera conjunta y complementaria para comparar diferentes opciones, elegir y para implementar la elección en el curso de una acción y promover, de este modo, la consecución de la opción más valiosa para la persona.

Estriado ventral y dorsal

Por su apariencia, muchos autores se refieren al núcleo caudado, al putamen y al núcleo *accumbens* como estriado (cruzando la cápsula interna entre el núcleo caudado y el putamen se insertan segmentos de sustancia gris lo que le confiere un aspecto estriado). Los tres presentan un origen embriológico común, un patrón de conexiones similar y una apariencia histológica parecida. Además, presentan una continuidad física porque, en la superficie orbital del lóbulo frontal, la cabeza del núcleo caudado se fusiona con el núcleo *accumbens* y éste se fusiona con la parte anterior del putamen caudado (Fig. 21-12).

La corteza motora y somatosensorial envía fundamentalmente proyecciones al putamen; la corteza de asociación, al núcleo caudado, y las áreas límbicas, al núcleo *accumbens*. No obstante, esta delimitación de las conexiones sobre las subdivisiones estriatales no es absoluta, de manera que, por ejemplo, las áreas límbicas también envían proyecciones al núcleo caudado y al putamen. Por esta razón, muchos autores denominan a las regiones del estriado que reciben conexiones de las áreas límbicas bajo el concepto de estriado ventral. En el ser humano, por lo tanto, el estriado ventral comprendería la región que incluye al núcleo *accumbens* y la región emplazada entre el núcleo caudado y el putamen ventral hasta la cápsula interna rostral, el tubérculo olfatorio y la porción rostrolateral del espacio perforado anterior adyacente al tracto olfatorio lateral (Fig. 21-13).

> El estriado ventral queda constituido esencialmente por el núcleo *accumbens*, el putamen rostroventral y la región medial ventral del núcleo caudado.

Estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen funcional (RMf y PET) han mostrado que la exposición a reforzadores tanto primarios como secundarios aumenta la actividad del estriado. Es necesario tener presente, no obstante, que dichas técnicas presentan una resolución temporal insuficiente para determinar con precisión cuándo se activa el estriado con relación a la dinámica del procesamiento de la información reforzante.

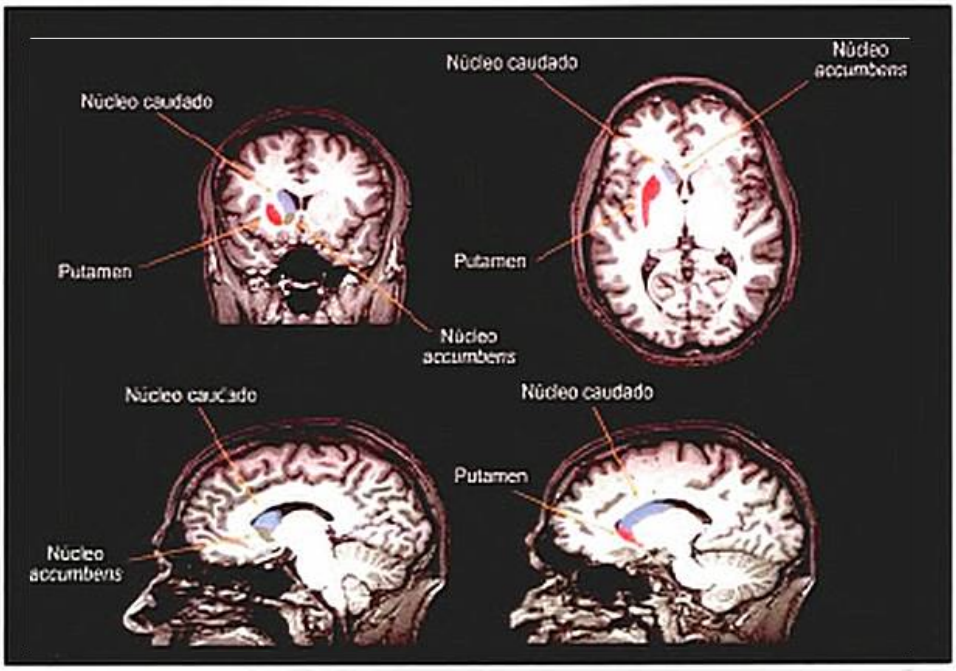


Figura 21-12. Representación en diferentes planos de la localización de los componentes del estriado: núcleo caudado, núcleo *accumbens* y putamen.

Otros estudios llevados a cabo mediante PET han encontrado una liberación de dopamina en el estriado ventral después del consumo de sustancias de abuso como el alcohol, la cocaína o las anfetaminas, correlacionando dichos incrementos con sensaciones de euforia y bienestar. Asimismo, delante de reforzadores secundarios también se ha encontrado un aumento en la liberación de este neurotransmisor en el estriado.

En términos generales, puede afirmarse que la magnitud de un refuerzo anticipado aumenta la activación del núcleo *accumbens* y de la parte medial del núcleo caudado, mientras que otros aspectos del valor anticipado del refuerzo (p. ej., el esfuerzo que se ha de realizar para conseguirlo o la probabilidad de que un refuerzo anticipado ocurra) provocan una activación pronunciada en el putamen rostroventral (Fig. 21-14).

En esta línea, se ha podido comprobar en estudios de estimulación cerebral profunda con pacientes y en trabajos de neuroimagen funcional que la activación del núcleo *accumbens* aumenta de forma proporcional a la magnitud de un refuerzo anticipado, encontrándose este incremento de forma específica para los refuerzos y no para los castigos anticipados o pérdidas anticipadas (en el caso de paradigmas que utilizan

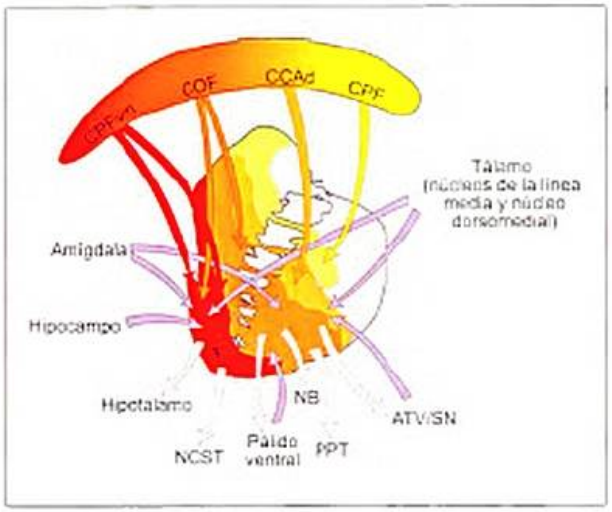


Figura 21-13. Representación esquemática de las aferencias y eferencias del estriado. ATV: área tegmental ventral; CCAd: corteza cingulada anterior dorsal; COF: corteza orbitofrontal; CPFD: corteza prefrontal dorsal; CPFDvm: corteza prefrontal ventromedial; NB: núcleo basal de Meynert; NCET: núcleo del lecho de la estría terminal; PPT: núcleo pedunculopontino tegmental; S: región *shell* del núcleo *accumbens*; SN: sustancia negra.

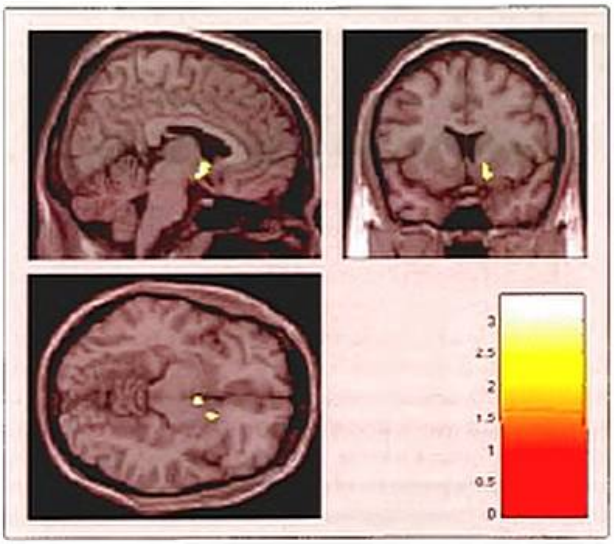


Figura 21-14. Neuroimagen funcional que muestra la activación del núcleo *accumbens*. Cuando los participantes anticipan un refuerzo que después reciben, la magnitud de respuesta del núcleo *accumbens* en la resonancia magnética funcional aumenta a medida que va aumentando la magnitud del refuerzo.

reforzadores secundarios como el dinero). El caudado medial también muestra una activación proporcional al refuerzo anticipado, aunque dicha respuesta no es específica, ya que también se produce en relación con la magnitud de un castigo anticipado.

Como se ha señalado al inicio del capítulo (y como se comentará más adelante), las personas muestran acusadas preferencias por refuerzos que presentan altas probabilidades de ocurrir. Dicho de otra forma, prefieren la seguridad de la ocurrencia probable frente a la incertidumbre. Parece ser que durante la anticipación de un refuerzo, la actividad en el putamen rostroventral podría ser importante para la monitorización de la probabilidad.

Otro aspecto importante, tal como hemos ido viendo en apartados anteriores, en relación al procesamiento de la información reforzante es el tiempo que se tarda en obtener un refuerzo (desde que se anticipa su llegada). Generalmente se prefieren los refuerzos con demoras temporales cortas frente a los refuerzos con demoras más largas. Los estudios iniciales de neuroimagen habían encontrado que la activación del estriado ventral aumentaba cuando la demora de tiempo para conseguir un refuerzo desde que se anticipa su llegada era muy corta, en comparación con demoras más largas, y disminuía a medida que se aumentaba la demora para la obtención del refuerzo. No obstante, recientemente Ballard y Knutson (2009) han mostrado que mientras la activación del núcleo *accumbens* aumenta con la magnitud de refuerzos futuros, la activación de regiones frontales, como la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal dorsolateral, muestra sensibilidad a la demora de los refuerzos futuros.

Un cuarto aspecto que se ha de tener presente es el esfuerzo que supone para la persona la consecución de un refuerzo anticipado. Por lo general se prefieren los refuerzos que requieren poco esfuerzo para su consecución, en comparación con aquellos que implican que el individuo se tenga que esforzar de forma considerable para su obtención. Parece que el esfuerzo que supone la consecución de un refuerzo anticipado reduce la activación en el putamen rostroventral.

> La magnitud de un refuerzo anticipado aumenta la activación del núcleo *accumbens* y del caudado medial, mientras que la probabilidad anticipada y el esfuerzo que ha de realizar a persona para obtener un refuerzo modifican la activación del putamen rostroventral.

Además de toda la información relacionada con la anticipación de un determinado refuerzo, la información del resultado obtenido también resulta de cardinal importancia en el procesamiento que se lleva a cabo en el contexto del refuerzo. El resultado obtenido sería, en sentido absoluto, el refuerzo que se ha conseguido en sí mismo, mientras que en sentido relativo la evaluación del resultado sería más compleja, pues se podría comparar el refuerzo que se ha recibido con el refuerzo que podría haberse recibido en una situación determinada. Por ejemplo, imagínese que se está participando en un juego en el que cada carta de una baraja tiene asociado un valor correspondiente a una cantidad determinada de euros. La cantidad máxima que uno se puede llevar al levantar una carta de la baraja es de 200 euros, mientras que la mínima es de 5 euros. Si la persona levanta una carta y obtiene un premio de 20 euros, podría comparar este refuerzo recibido con otro que podría haber recibido en este juego. Trabajos realizados con técnicas de neuroimagen funcional han relacionado la actividad del caudado medial con los resultados obtenidos tanto en términos absolutos como en términos relativos.

> El caudado medial podría integrar la información cognitiva con la información reforzante en la planificación de una estrategia conductual.

En próximos apartados se abordará con más profundidad el aprendizaje relacionado con el refuerzo y, específicamente, se analizarán las teorías del error de predicción del refuerzo (que es la diferencia entre el refuerzo que se esperaba y el que realmente se ha obtenido). Más adelante se verá cómo la actividad dopaminérgica puede constituirse como un índice de error de la predicción del refuerzo. Diferentes estudios de neuroimagen han encontrado que la activación en el núcleo *accumbens* aumenta en respuesta a refuerzos impredecibles, en comparación con la respuesta a refuerzos predecibles. Asimismo, teniendo presente que la anticipación de un refuerzo aumenta la actividad del estriado ventral mientras que la consecución de un resultado no reforzante la reduce, algunos autores han sugerido que el estriado ventral podría monitorizar el error de predicción del refuerzo. Dentro de los componentes del estriado ventral, se ha podido comprobar que mientras el caudado medial y el núcleo *accumbens* se activan durante la anticipación de un refuerzo, el putamen rostroventral se desactiva en respuesta a la obtención de un resultado no reforzante. Por esta razón, algunos autores han sugerido que la actividad en el putamen rostroventral sería, dentro del estriado ventral, la que correlacionaría con el error de predicción del refuerzo.

Pálido ventral

El globo pálido es un componente de los ganglios basales que presenta una apariencia pálida debido al gran número de fibras mielínicas que lo atraviesan, se originan en esta estructura o terminan en ella. Se encuentra dividido en dos porciones: el segmento externo y el segmento interno. Ambos segmentos presentan entradas de información similares, aunque las eferencias son claramente diferenciales. El segmento externo distribuye las señales inhibitorias dentro de los ganglios basales, mientras que el segmento interno (junto con la parte reticulada de la sustancia negra) proporciona las eferencias de los ganglios basales hacia la corteza a través del tálamo. El pálido ventral es una pequeña extensión del globo pálido por debajo de la comisura anterior. No sólo engloba las regiones subcomisurales, sino también el polo rostral del segmento externo y polo el rostral medial del segmento interno, posicionándose rostralmente hasta alcanzar las porciones ventral y rostral del estriado ventral (Fig. 21-15).

Anteriormente se mencionó que diferentes trabajos de neuroimagen habían encontrado una activación del estriado

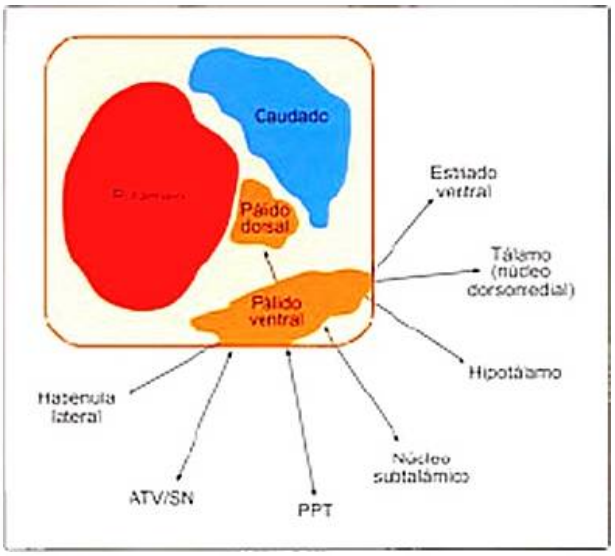


Figura 21-15. El pálido ventral presenta conexiones bidireccionales con el estriado dorsal, el núcleo subtalámico, el núcleo pedunculopontino tegmental (PPT) y el mesencéfalo (área tegmental ventral [ATV] y sustancia negra [SN]). Envía proyecciones al hipotálamo, a la habénula lateral, al núcleo dorsomedial del tálamo y a los segmentos externo e interno del pálido dorsal.

ventral con relación a diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Muchos de estos estudios también han mostrado una activación en el pálido ventral. El problema fundamental de los estudios de neuroimagen para explorar el papel del pálido ventral en el refuerzo es la falta de resolución espacial para poder delimitarlo de una forma clara, distinguéndolo del estriado ventral.

Amígdala

En los capítulos 25 y 26 se verá que algunas regiones cerebrales, como la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y la amígdala (Fig. 21-16), se encuentran implicadas en el procesamiento de la información relacionada con estímulos que desencadenan emociones, además de mediar las reacciones emocionales en sí mismas y algunos aspectos de la cognición social. Hoy se sabe que la amígdala interactúa no sólo con la corteza orbitofrontal para promover elecciones adaptativas para el individuo, sino también con áreas sensoriales y con regiones del lóbulo temporal medial directa o indirectamente, para influir en la percepción y la memoria. Estudios con primates no humanos han mostrado que la amígdala resulta de gran importancia para el refuerzo. No obstante, los estudios con seres humanos sugieren que esta estructura sólo resulta esencial para una fracción del procesamiento de la información reforzante.

Elisabeth Murray, del *Laboratory of Neuropsychology, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health* (NIH), de Estados Unidos, sugiere que en la amígdala habría dos sistemas que operarían en paralelo y que posibilitarían que las claves que predicen el refuerzo puedan influir sobre la conducta: un sistema que asociaría las propiedades sensoriales del refuerzo a la emoción, y un segundo sistema que mediaría el efecto de activación general inespecífica (*arousal*) asociado al refuerzo.

Diferentes estudios en modelos animales han mostrado que la amígdala parece ser importante en el procesamiento de los aspectos emocionales del refuerzo, incluyendo su valencia (positiva o negativa) y su valor relativo. No obstante, muchos otros aspectos del procesamiento de la información reforzante no tienen nada que ver con esta estructura. La amíg-

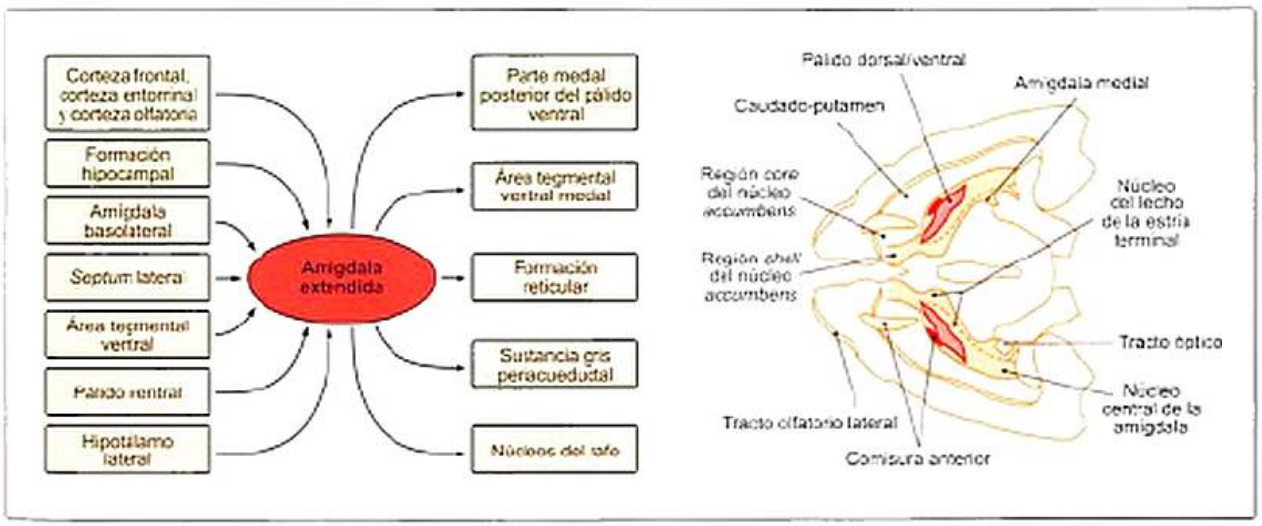


Figura 21-16. En los últimos años, diferentes autores han intentado clasificar anatómica y funcionalmente la amígdala con relación a otras estructuras cerebrales. En este contexto, por ejemplo, Heimer et al. han sugerido el concepto de *amígdala extendida* para referirse a un continuo de estructuras formadas a partir de la amígdala central y medial con las divisiones lateral y medial del núcleo del lecho de la estría terminal. Otro punto de vista ha sido el defendido por Swanson y Petrovich. Estos autores sugieren que la amígdala no existiría como unidad estructural, sino que estaría constituida por regiones que pertenecen a otras estructuras o sistemas cerebrales. De esta forma, la amígdala medial y la amígdala central serían extensiones ventrales del estriado; la amígdala basal y la amígdala lateral serían extensiones subcorticales de la neocorteza, y el núcleo cortical sería parte del sistema olfatorio.

dala, sobre todo la región basolateral, se encuentra recíprocamente conectada con la corteza, incluyendo a la corteza orbitofrontal y a regiones sensoriales (p. ej., la corteza perirrinal y la corteza temporal inferior). Algunas de las funciones en las que participa la amígdala son llevadas a cabo en conjunción con la corteza orbitofrontal. Una de estas funciones es la actualización de los valores de los resultados esperados. Al parecer, una vez que la amígdala completa dicha actualización, la corteza orbitofrontal almacena el valor del resultado de los refuerzos esperados.

> En un medio complejo en el que diferentes claves y estímulos proporcionan información y compiten por atraer la atención del individuo y provocar una respuesta hacia ellos, la interacción de la amígdala con la corteza orbitofrontal posibilita la toma de decisión de la forma más ventajosa, basándose en el valor actual de los resultados asociados a dichas claves o estímulos. En términos generales, este sistema aumenta al máximo los resultados positivos y disminuye al mínimo los negativos, guiando la toma de decisión mediante el valor de los resultados obtenidos.

¿Qué se ha encontrado en los estudios con seres humanos? En investigaciones de neuroimagen funcional llevadas a cabo con paradigmas relacionados con el refuerzo, la activación de la amígdala aparece con menos frecuencia, si se la compara con el estriado ventral o con diferentes regiones de la corteza frontal. A pesar de haberse encontrado que esta estructura responde al refuerzo, parece que esta respuesta estaría más relacionada con el *arousal* que con la valencia del estímulo. Como se ha ido viendo a lo largo del capítulo, en el procesamiento de la información reforzante un aspecto muy importante es el aprendizaje que tiene lugar cuando se asocia un estímulo a un determinado refuerzo (asociación estímulo-refuerzo), de manera que dicho estímulo adquiere la capacidad de predicción de la aparición del refuerzo. En este contexto, se ha podido comprobar que la amígdala responde a las claves que señalizan un refuerzo; no obstante esta respuesta disminuye en el tiempo, un efecto contrario al producido en relación con el núcleo *accumbens*, dado que la respuesta de este componente del estriado ventral aumenta con el tiempo. Por otro lado, los estudios de neuroimagen también han encontrado que la activación de la amígdala disminuye cuando un estímulo que previamente resulta reforzante para el individuo pierde su valor.

Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas

Partiendo de estudios iniciales en modelos animales, diferentes laboratorios empezaron a recopilar evidencias de que el estriado ventral podía influir sobre el estriado dorsal a través de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Esto llevó a algunos autores a postular que las interconexiones entre diferentes regiones funcionales estriatales a través de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podrían constituir una red neuronal de comunicación y retroalimentación entre las regiones del estriado directamente vinculadas al refuerzo y las regiones motoras y cognitivas. En este contexto, autores como Haber y Knutson (2010) sugieren que la vía estriadonigroestriada podría permitir la transferencia de información del estriado ventral al estriado dorsal durante el aprendizaje y la información de hábitos que ocurren en situaciones relacionadas con el refuerzo.

Como se verá posteriormente, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas responden de dos modos: uno tónico y otro fásico. En su modo tónico, las neuronas dopaminérgicas mantienen un nivel regular basal de este neurotransmisor que posibilita las funciones normales de diversos circuitos neurales. En su modo fásico, estas neuronas aumentan o disminuyen su tasa de disparo de forma brusca, provocando cambios notables en las concentraciones de dopamina. De este modo, por ejemplo, se ha podido comprobar que después de la aparición de un refuerzo no predicho, la mayoría de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo muestran una activación fásica de latencia corta (50-100 ms) y de breve duración (< 200 ms). Se cree que las proyecciones colinérgicas a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podrían ser las responsables de la actividad en forma de ráfagas de latencia corta que muestran las neuronas dopaminérgicas en respuesta a estímulos salientes y/o reforzantes.

> Diferentes estudios de electrofisiología en primates no humanos han mostrado que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas parecen ser de crítica importancia para la predicción y para el error en la predicción del refuerzo (Recuadro 21-4).

¿Qué sucede en los trabajos con seres humanos? A partir de las investigaciones llevadas a cabo con técnicas de neuroimagen funcional, en términos generales puede afirmarse que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas muestran un aumento de activación durante la anticipación del refuerzo, confirmando los resultados de los trabajos electrofisiológicos en monos con respecto a la predicción del refuerzo. No obstante, con relación al error en la predicción del refuerzo, los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas no disminuye cuando un refuerzo anticipado no llega a ocurrir, de manera que no parecen señalizar el error en la predicción del refuerzo (contrariamente a lo que se había podido comprobar en los estudios de electrofisiología en primates no humanos).

De forma añadida, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas aumentan su activación en respuesta a estímulos asociados a la ocurrencia de un refuerzo. Dicha activación, junto con la activación en el lóbulo temporal medial, predice una consiguiente facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria para los estímulos asociados.

> Los estudios de neuroimagen funcional han mostrado que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas aumentan su actividad en respuesta a estímulos que predicen el refuerzo.

Tálamo

El núcleo dorsomedial del tálamo presenta conexiones bidireccionales con la corteza (p. ej., con la corteza orbitofrontal

Recuadro 21-4. Error en la predicción del refuerzo y estudios de electrofisiología en primates no humanos

El equipo de investigación de Wolfram Schultz de la Universidad de Cambridge ha investigado cómo las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral modifican su patrón de actividad con relación a la información reforzante. Imaginese a un mono que ha de aprender la siguiente tarea: se posiciona al primate delante de una palanca de forma que cuando se le presenta un estímulo que inicialmente es neutro para el animal [p. ej., una luz], tiene que aprender a apretar la palanca para recibir un estímulo que resulta reforzante [p. ej., un zumo de frutas]. A medida que el mono va realizando más ensayos, va adquiriendo este condicionamiento operante, de manera que cuando se presenta la luz, rápidamente aprieta la palanca para obtener el zumo. Lo interesante de esta situación es que el equipo de Schultz ha demostrado que cuando el animal no tiene experiencia con esta tarea, la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral se ve notablemente incrementada cuando recibe el refuerzo (el zumo de frutas). A medida que el animal va aprendiendo la tarea, la actividad de estas neuronas se va anticipando, de forma que cada vez responden menos al zumo y más al estímulo que lo predice (la luz). Estos investigadores también han podido comprobar que cuando el animal espera la llegada de un refuerzo y éste no aparece, la actividad de las neuronas dopaminérgicas se ve reducida a su línea basal (Fig. 21-17). Asimismo, este grupo de investigación ha demostrado que la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral resulta proporcional a la probabilidad y a la magnitud del refuerzo. Los resultados obtenidos han llevado a estos autores a sugerir que la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podría constituirse como un *índice del error en la predicción del refuerzo*, entendido como la diferencia entre el refuerzo esperado y el refuerzo que se obtiene realmente. Esta señal dopaminérgica podría generalizarse también a otro tipo de estímulos, como aquellos que presentan saliencia para el individuo o aquellos que implican novedad. Más adelante se explorarán las diferentes hipótesis sobre la función de la actividad dopaminérgica con relación al procesamiento de la información reforzante.

y con la corteza prefrontal dorsolateral). No obstante, las proyecciones corticales a este núcleo talámico son más extensas que las proyecciones que salen de este núcleo hacia la corteza. Esto es debido a la existencia de conexiones unidireccionales de la corteza hacia el tálamo (p. ej., de la corteza prefrontal ventromedial y de la corteza orbitofrontal). Esta organización de las conexiones ha llevado a que algunos autores sugieran que el tálamo podría integrar el flujo de información del refuerzo y de las áreas de asociación de la corteza prefrontal.

> Recientemente, en estudios llevados acabo en seres humanos mediante la técnica de tensor de difusión, se ha podido comprobar esta integración entre dichas áreas de la corteza en el tálamo.

Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado un aumento de activación talámica tanto ante refuerzos primarios como ante refuerzos secundarios. No obstante, parece ser que la activación del núcleo dorsomedial del tálamo no resulta específica del refuerzo, dado que también se da en la anticipación del castigo, lo que ha llevado a sugerir que más que codificar la información relacionada con el refuerzo, este núcleo talámico podría reflejar un estado de activación generalizado (*arousal*).

Sistemas serotoninérgicos del rafe, habénula lateral y núcleo pedunculopontino tegmental

El sistema serotoninérgico podría llevar a cabo un papel esencial en la modulación del procesamiento de la informa-

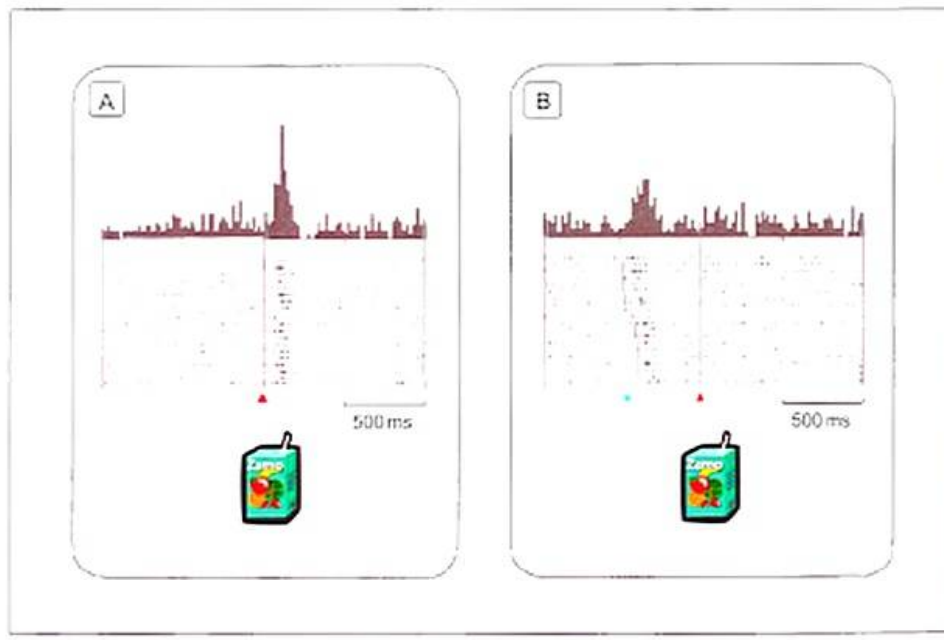


Figura 21-17. Actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas en registros electrofisiológicos llevados a cabo en primates no humanos en el laboratorio de Wolfram Schultz de la Universidad de Cambridge. **A)** Actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas después de la administración de un refuerzo primario (un zumo de frutas, triángulo rojo). **B)** Se observan las activaciones fásicas después de la aparición de un estímulo condicionado (una luz, triángulo azul) que predice la aparición de un refuerzo (un zumo de frutas).

ción reforzante. En primer lugar, es importante tener presente que los núcleos del rafe presentan conexiones con diferentes regiones corticales y con estructuras subcorticales que forman parte del sustrato neural del refuerzo. Aunque las neuronas de los núcleos de rafe utilizan diferentes sustancias neurotransmisoras, todo indica a pensar que las proyecciones serotoninérgicas son las críticas en cuanto al refuerzo cerebral. Al respecto, se ha podido comprobar que tanto los refuerzos esperados como los recibidos modifican la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Asimismo, las actividades que resultan reforzantes para el individuo se acompañan de alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica, y las personas tratadas con antidepresivos muestran cambios en la motivación y en las experiencias hedónicas. Por otro lado, se ha mostrado que cambios en la neurotransmisión serotoninérgica modulan la actividad de diferentes regiones cerebrales (p. ej., el estriado, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral) que se activan con relación a diferentes ámbitos del procesamiento de la información reforzante (como se ha ido señalando en los apartados anteriores). De forma añadida, estudios en modelos animales y en seres humanos indican que tanto algunos polimorfismos en genes relacionados con la serotonina como la anulación de éstos se han relacionado con alteraciones anatómicas en el sustrato neural del refuerzo y en el procesamiento de la información reforzante.

> **El sistema serotoninérgico parece desempeñar un papel modulador del procesamiento de la información reforzante. Asimismo, diferentes aspectos relacionados con el refuerzo modifican la actividad de este sistema de neurotransmisión.**

Diferentes estudios electrofisiológicos con primates no humanos han mostrado que la estimulación de la habénula lateral genera una señal negativa relacionada con el refuerzo en la parte compacta de la sustancia negra, de manera que se produce una inhibición en las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Asimismo, las células habenulares responden delante de señales que indican ausencia de refuerzo y se inhiben delante de estímulos que predicen la aparición de un refuerzo. Los estudios de neuroimagen funcional en seres humanos han confirmado estos resultados electrofisiológicos.

> **La habénula lateral modula la actividad de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo.**

Como se ha mencionado, el núcleo pedunculopontino está conectado con diferentes regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de la información reforzante. Diferentes autores han sugerido que este núcleo podría tener un papel importante con relación al error en la predicción del refuerzo. De todas formas, todavía es necesario llevar a cabo más investigaciones que permitan delimitar la contribución específica de este núcleo con relación al refuerzo.

Como se puede deducir a partir de todo lo expuesto, el sustrato nervioso del refuerzo es harto complejo, en tanto que queda constituido por diferentes áreas corticales y estructuras subcorticales que conforman una red anatómico-funcional que media en diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Este tipo de procesamiento no se circunscribe a la cuantificación del valor de un determinado estímulo, sino que influye también sobre otros aspectos relacionados con el aprendizaje asociativo, con la atención, con la toma de decisiones, con las conductas dirigidas a un objetivo, con el procesamiento de la información emocional, etc. Por este motivo, no es extraño encontrar un sustrato neural tan complejo que incluya a estructuras y regiones pertenecientes a diferentes sistemas neurales y funcionales.

ADICCIÓN Y MECANISMOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

El consumo de sustancias de abuso, legales e ilegales, constituye un problema social con importantes repercusiones en diferentes campos y ámbitos. Cuando se intenta definir la adicción desde una perspectiva neurobiológica es necesario tener presente la compulsividad que muestran los usuarios de la droga en cuanto a su administración. Por lo tanto, se habla de un estado determinado por el uso compulsivo de una sustancia, en el que se carece de un control eficaz para adecuar la conducta a las demandas del medio, persistiendo en el consumo de ésta, pese a conocer las consecuencias que puede tener ese consumo y pese a todas las tentativas iniciadas para controlar su administración (v. Material web. Contenido complementario. ¿Por qué las personas adictas pierden el control en el uso de la droga?).

En la película escocesa *Trainspotting*, de 1996, Danny Boyle describe las vivencias de un grupo de adictos a la heroína en Edimburgo. En aquella época, este largometraje levantó una gran polémica, ya que para algunos podría constituirse como una apología al uso de drogas. La película fue catalogada como una de las cinco mejores cintas británicas de todos los tiempos. En ella se muestran de una forma bastante cruda los efectos del uso de heroína en un sector de la población muy determinado. La cinta proporciona una visión bastante acertada de cómo el uso de una determinada sustancia puede pasar de ser un aspecto totalmente prescindible y colateral en la vida de una persona a ocupar el centro de su vida (v. Material web. Contenido complementario. Tolerancia y dependencia). En *Trainspotting*, los protagonistas son capaces de dejar de lado dimensiones tan esenciales como la conducta sexual, la alimentación o la propia higiene personal para embarcarse en los viajes proporcionados por la heroína. ¿Cómo es posible que se dé tal persistencia en el uso de una droga a pesar de todas las consecuencias negativas que puede implicar? ¿Modifican las drogas el cerebro de alguna forma que imposibilite una vuelta atrás? En esta cuestión hay dos elementos que confluyen y que necesariamente deben analizarse para entender esta posible relación inicialmente asimétrica: el cerebro y el proceso de adicción. La relación entre drogas y cerebro ¿es realmente unidireccional y asimétrica?, ¿podría ser bidireccional y simétrica?, es decir, ¿los posibles cambios producidos en el cerebro bajo el proceso de adicción podrían modificar las pautas conductuales del individuo con respecto a las drogas y a otro tipo de refuerzos, como la comida o el sexo?

Uno de los ejes vertebrales en torno al que se centrará este apartado es la descripción de los posibles cambios plásticos que pueden producir las sustancias de abuso en el cerebro y que ayudarán a demarcar la relación existente entre éste y la adicción (Fig. 21-18). Además, este ámbito de estudio se encuentra íntimamente vinculado a la correspondencia existente entre adicción y mecanismos de aprendizaje y memoria.

¡ Algunos autores sugieren que la adicción representa una usurpación patológica de los procesos neurales implicados en el aprendizaje utilizados de forma habitual para la consecución de estímulos preciados e importantes para el individuo, como la comida, un orgasmo, etc. Esta forma de aprendizaje se denomina aprendizaje relacionado con el refuerzo, dado que este tipo de estímulos refuerza y fortalece la conducta apropiada que lleva a su consecución.

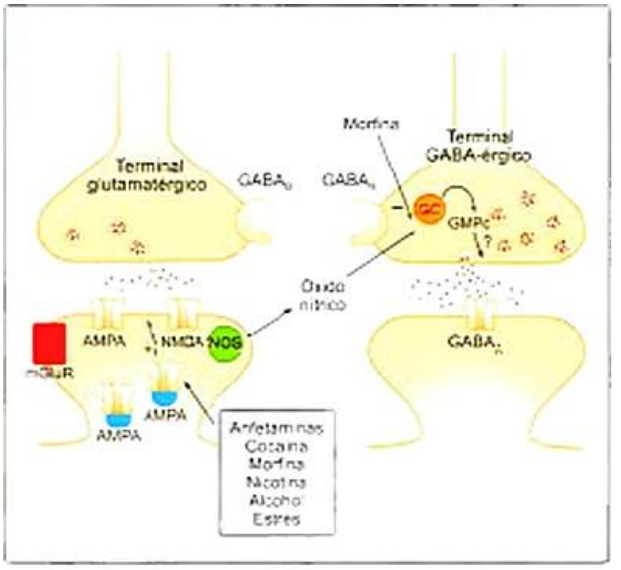


Figura 21-18. Diferentes sustancias de abuso (cocaína, anfetaminas, morfina, nicotina y alcohol), e incluso la exposición a una situación estresante, pueden modular la función sináptica en el área tegmental ventral. Todos estos elementos son capaces de inducir potenciación a largo plazo al aumentar los receptores postsinápticos tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) en las sinapsis glutamatérgicas. Además, se ha demostrado que la depresión a largo plazo generada por la activación de los receptores postsinápticos metabotrópicos del glutamato (mGluR) es capaz de revertir esta potenciación a largo plazo. La activación del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) también activa a la enzima óxido nítrico-sintetasa (NOS), la cual elicita la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico, al ser una molécula altamente permeable, puede difundir y activar a la guanilato-ciclasa (GC) en los terminales presinápticos inhibitorios de células vecinas. Un aumento del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) aumenta la liberación de ácido γ-aminobutírico (GABA) a largo plazo, el cual actúa sobre los receptores $GABA_B$ postsinápticos (potenciación a largo plazo GABA-érgica). La administración de morfina impide la potenciación a largo plazo GABA-érgica al inhibir la actuación del óxido nítrico sobre la guanilato-ciclasa. Asimismo, la administración de cocaína reduce la transmisión sináptica inhibitoria.

En muchas de las actividades diarias se dan aprendizajes relacionados con el refuerzo. Por ejemplo, si una mujer aprende que estimular el clítoris durante la penetración conduce a la presencia de orgasmos más intensos y duraderos, todas las conductas que conlleven a la estimulación clitorídea tenderán a reforzarse, puesto que aumentarán la probabilidad de que aparezcan cuando se dé una penetración. Sobre la base de la hipótesis de que el consumo de drogas puede usurpar los mecanismos utilizados por el cerebro para llevar a cabo el aprendizaje relacionado con el refuerzo, el uso compulsivo y persistente de una droga podría explicarse por los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la formación de la memoria en diferentes circuitos cerebrales. Diferentes estudios han descrito cómo la información sobre el refuerzo puede influir en la conducta y cómo el cerebro puede usar esa información para controlar los procesos de aprendizaje y memoria (v. Material web. Contenido complementario. Sensibilización y aprendizaje asociativo).

› A pesar del deterioro que produce el uso compulsivo de una droga para la vida de una persona y pese a los múltiples intentos que ponen en marcha algunas personas para «dejar» la droga, las recaídas son algo harto habitual, incluso mucho tiempo después de abandonar un uso continuado de la sustancia.

La naturaleza de los estímulos que tienen la capacidad de premiar determinadas conductas (es decir, los refuerzos) parece procesarse de forma diferente por neuronas en diferentes estructuras cerebrales. Tal como hemos ido viendo, este tipo de procesamiento abarca desde el descubrimiento y la percepción de los refuerzos hasta el uso de la información sobre refuerzos que pueden predecirse para el control de la conducta dirigida a un fin determinado. Se ha podido comprobar que el sustrato cerebral subyacente al procesamiento de la información reforzante está claramente implicado en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria. Diferentes evidencias experimentales indican que este sistema neural puede facilitar la consolidación de la memoria en una amplia variedad de tareas de aprendizaje, como se analizará posteriormente.

¡ Diferentes observaciones clínicas y experimentales se han organizado en torno a la hipótesis de que la adicción representa el uso de los procesos neurales que en condiciones normales se encuentran implicados en la formación de memorias asociativas. Una cantidad considerable de trabajos de diversos laboratorios sugieren que el sustrato subyacente al uso compulsivo y persistente de una sustancia de abuso se centraría en modificaciones celulares y moleculares que permitirían la formación de memorias en diversos circuitos cerebrales dopaminérgicos.

Desde una perspectiva molecular, ciertos rasgos cardinales del refuerzo se han descrito como formas de memoria. Estudios en personas adictas y estudios en modelos animales de adicción han mostrado que la exposición crónica a sustancias

de abuso produce cambios estables en células del cerebro y en algunas moléculas utilizadas por éstas. Las adaptaciones moleculares y celulares implicadas en la adicción también parecen estar implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria. Como se analizará más adelante, la dopamina parece ser una señal crítica común en ambos procesos para activar diferentes mecanismos genéticos capaces de remodelar los contactos entre las neuronas (fig. 21-19).

Para poder sobrevivir y adaptarse a las incesantes demandas de un medio continuamente cambiante, diferentes animales (incluido el ser humano) aprenden bajo qué situaciones y estímulos es posible obtener agua, comida, encontrar una pareja para establecer relaciones sexuales, etc. Se trata de todo un conjunto de objetivos y metas que constituyen refuerzos y recompensas para los diferentes organismos.

Tal como hemos señalado en el apartado anterior, la hipótesis de partida es que la adicción a las drogas es tan persistente (v. Recuadro 21-5) porque los mecanismos cerebrales subyacentes a ésta utilizan los procesos neurales que están implicados en situaciones normales en el aprendizaje relacionado con el refuerzo. Este tipo de aprendizaje tiene una importancia extraordinaria para la supervivencia y la perpetuación de la especie.

Debido a que muchos reforzadores naturales (como la comida o aquellos relacionados con el sexo) tienen características muy similares a las drogas de abuso (Recuadro 21-6), es lógico pensar que los componentes y elementos que relacionan la memoria con los mecanismos de refuerzo cerebral también deberán estar relacionados en cierto modo con los cambios producidos por las sustancias de abuso en el sistema nervioso. Una sustancia de abuso produce respuestas hedónicas de placer. Además, también es capaz de generar un deseo en el individuo por la propia sustancia y poner en marcha estrategias e intentos de búsqueda de la droga. En esos intentos de búsqueda tiene lugar un aprendizaje muy rápido y eficaz sobre las claves y los estímulos que predicen la presencia de la droga y sobre las secuencias conductuales que hay que llevar a cabo para obtenerla.

> Imagínese que una persona va por la selva amazónica y está buscando comida. Por casualidad se topa con un arbusto que tiene unas flores grandes y rojas que no parecen ser comunes por esa zona. La persona explora el arbusto y observa que detrás de las hojas se encuentran unos frutos ovalados de color canela que resultan ser deliciosos al paladar. La próxima vez que esa persona recorra la selva y encuentre el arbusto de flores rojas, rápidamente se acercará a recoger sus frutos. Ha aprendido a asociar un estímulo que inicialmente era neutro [la presencia del arbusto con flores rojas] con un refuerzo [el fruto que resulta tan delicioso al gusto y que apaga rápidamente la sensación de hambre por su gran aporte calórico]. Por lo tanto, en este tipo de aprendizaje se relaciona un refuerzo con un estímulo (inicialmente de valoración neutra para la persona) y/o con la conducta llevada a cabo para obtenerlo.

Numerosos datos apoyan la idea de que los sujetos experimentales son capaces de aprender con gran rapidez cuáles son los estímulos y las claves contextuales que predicen la

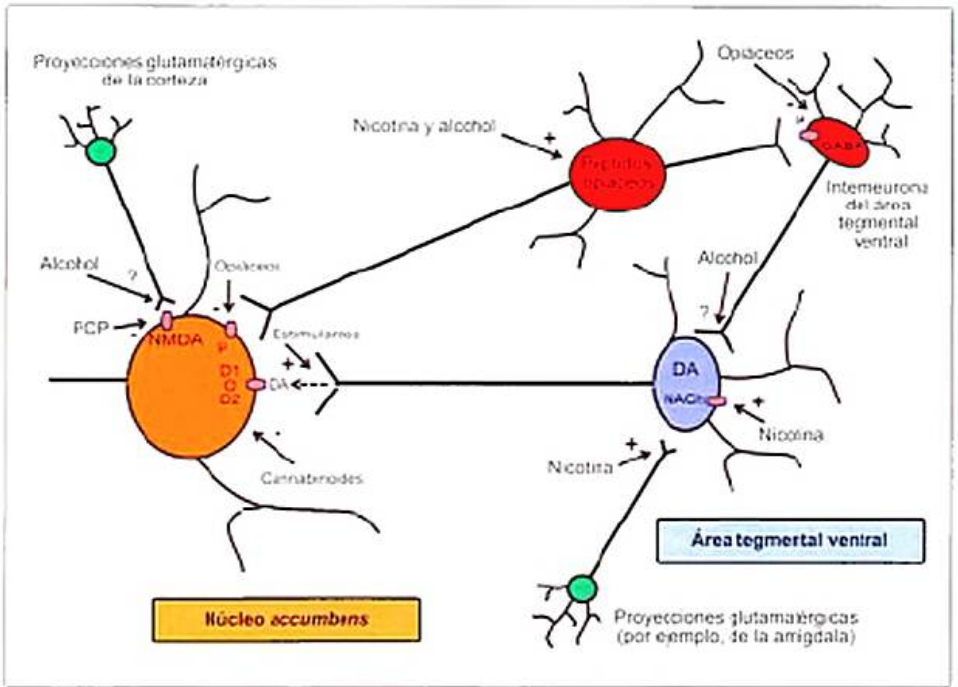


Figura 21-19. En el sistema dopaminérgico mesolímbico, las neuronas dopaminérgicas se originan principalmente en el área tegmental ventral y proyectan hacia el núcleo accumbens. Asimismo, existen neuronas inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral que proporcionan un mecanismo de inhibición tónica de las neuronas dopaminérgicas de esta área. Diferentes receptores dopaminérgicos (D1 y D2) se encuentran implicados en la mediación de la acción de los refuerzos. Diferentes drogas pueden aumentar la liberación de dopamina en estructuras de los sistemas mesolímbico y mesocortical, como el núcleo accumbens. Las drogas de abuso generan una liberación de dopamina mucho más intensa que la provocada por reforzadores naturales. Además, con la administración repetida de las drogas, la respuesta dopaminérgica no tiende a habituarse; incluso, en algunos casos puede llegar a potenciarse. Se ha podido comprobar que las lesiones selectivas de las neuronas dopaminérgicas reducen los efectos reforzantes de las drogas. DA: dopamina; GABA: ácido γ-aminobutírico; NACh: receptor nicotínico colinérgico; NMDA: *N*-metil-D-aspartato; PCP: paraclorofenilalanina.

Recuadro 21-5. La adicción

Desde el punto de vista neurobiológico y psicológico, cuando se habla de adicción se hace referencia necesariamente a un estado de uso compulsivo de una droga (v. Material web. Contenido complementario. Vías neurales de las funciones asociativas y motivacionales en relación con el refuerzo y el desarrollo de la adicción). Se habla de *estado* porque, pese a todos los factores genéticos y sociales que pueden predisponer a un individuo a un contacto inicial con una sustancia, ese consumo lo emplaza en una situación en la que se da una serie de cambios biológicos, psicológicos y sociales que determinan en gran medida las pautas futuras de respuesta de la persona. Se habla de *uso compulsivo* porque el individuo carece de un control eficaz para adecuar su conducta a las demandas del medio y persiste en el consumo de la droga, a pesar de conocer las consecuencias a largo plazo del consumo y a pesar de todos los intentos y tratamientos realizados para controlar su ingesta (Fig. 21-20).

Son pocos los agentes y sustancias químicas que pueden llegar a controlar la conducta humana de esta forma y producir el estado de adicción. No obstante, para una persona adicta, las drogas son valoradas por encima de cualquier otra meta o reforzador, por encima incluso de la comida y del sexo. Por este motivo, la existencia personal de un adicto va fundamentalmente marcada por la consecución de la droga y dirigida a ese fin, sin importarle las consecuencias que puedan derivarse de ello con respecto a otros ámbitos de su vida. Es cierto que algunos consumidores de diferentes sustancias de abuso pueden llegar a dejar de usarlas de forma compulsiva por ellos mismos; no obstante, muchos otros consumidores conviven con este problema de una forma crónica (v. Material web. Contenido complementario. Tolerancia y dependencia). No todos los individuos presentan un riesgo equivalente para ingerir drogas ni para depender de ellas. Muchos individuos experimentan con drogas de abuso durante largos periodos de tiempo (de forma esporádica o continuada) y no se hacen adictos a ellas. De igual manera, hay múltiples evidencias clínicas que ponen de manifiesto que no todos los adictos tienen la misma respuesta a los tratamientos implementados en el ámbito de la terapéutica de la adicción. Cada una de estas diferencias interindividuales parece ser un reflejo de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales. Es aquí donde el estrés podría ejercer un papel esencial (v. Material web. Contenido complementario. Estresados y adictos). Existe una fuerte relación entre estrés y adicción. En diferentes modelos animales y en seres humanos, se ha podido comprobar que el estrés aumenta el riesgo de caer en una adicción y es capaz de provocar el restablecimiento del uso de la droga (Fig. 21-21).

disponibilidad de una droga. Una vez llevado a cabo este tipo de aprendizaje, esos estímulos son capaces de motivar por sí mismos la búsqueda activa de la droga. Las conductas implementadas en el repertorio habitual de un individuo para la obtención de una droga aumentan en frecuencia con la experiencia. Esas conductas muestran una fuerte presión motivacional, ya que tienden a persistir a largo plazo y presentan una tendencia a resistir cualquier interrupción

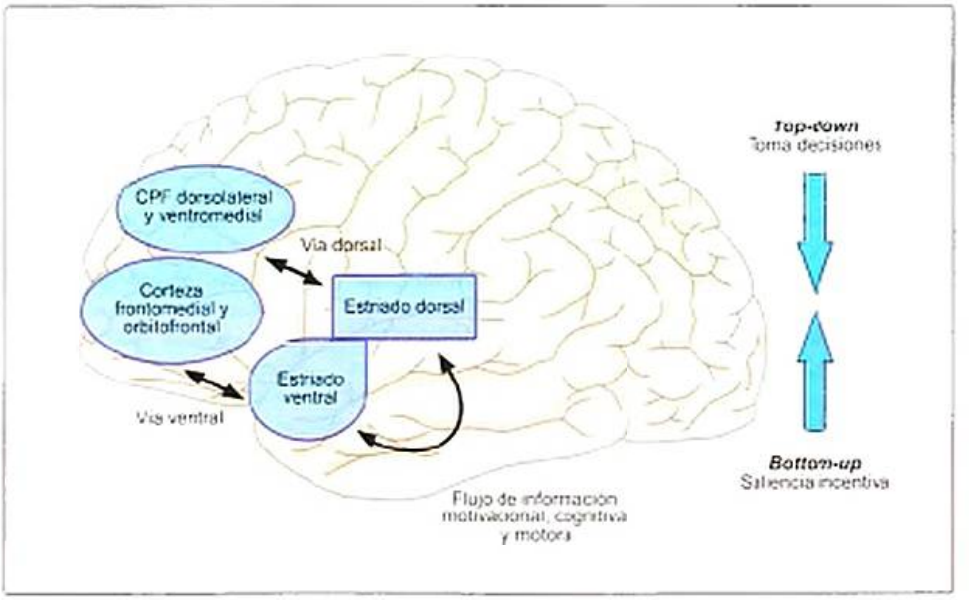


Figura 21-20. Esquema de las vías dorsal y ventral implicadas en el desarrollo de una adicción. Es verosímil una implicación de los circuitos corticoestriados frontoventral y frontodorsal y los aferentes mesolímbicos, mesocorticales y nigroestriados en fases más avanzadas de un proceso adictivo a sustancias de abuso, cuando la persona pierde el control sobre la conducta y muestra un uso compulsivo de la droga. Las proyecciones de este sistema de conexiones se encuentran organizadas topográficamente de acuerdo con un gradiente funcional que implicaría aspectos límbicos, asociativos y sensoriomotores de las conductas dirigidas a una meta, pudiéndose dividir en circuitos funcionales diferentes pero paralelos. En relación con las funciones asociativas, se da un procesamiento cognitivo que va desde regiones corticales a estructuras subcorticales (procesamiento de arriba abajo o top-down). Este tipo de procesamiento cognitivo contribuye a la correcta planificación y ejecución de las conductas dirigidas a una meta (p. ej., la obtención de una droga). Estos procesos se encuentran mediados por una vía dorsal que incluye las proyecciones al estriado de la corteza prefrontal dorsolateral y ventromedial y se encuentra afectada por los aferentes mesocorticales y nigroestriados. Una segunda vía, ubicada en una posición ventral, se encuentra implicada en los aspectos directamente relacionados con la motivación y el refuerzo. Esta vía ventral incluye las cortezas frontomedial y orbitofrontal, siendo modulada por el circuito mesolímbico. CPF: corteza prefrontal.

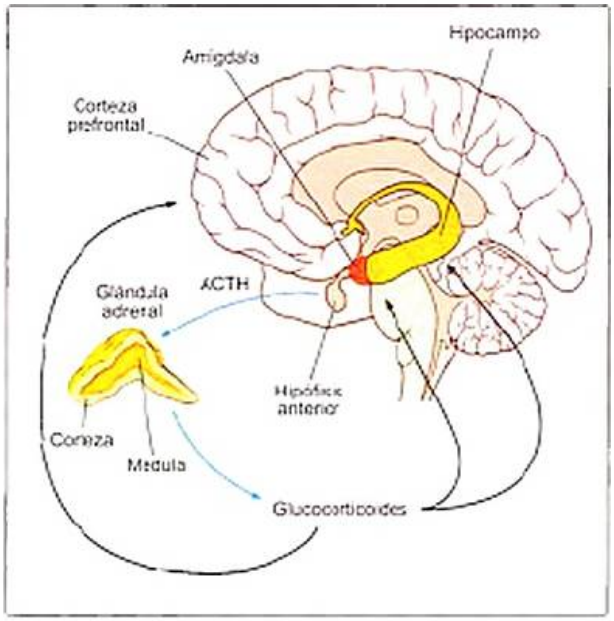


Figura 21-21. Diferentes autores han sugerido que la respuesta de estrés podría estar relacionada con la adicción, actuando a través de dos sistemas claramente diferenciados: *a)* mediante la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (eje HHS) y *b)* a través de su afectación sobre la corteza prefrontal. Con relación a la activación del eje HHS, se ha podido comprobar que diferentes sustancias de abuso inducen una activación de este eje, con la resultante liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de glucocorticoides. Los glucocorticoides tienen un papel fundamental en el control de la actividad del eje HHS través de un efecto de retroalimentación negativa en la hipófisis, el hipotálamo, el hipocampo y la corteza prefrontal. Se ha podido comprobar que la aparición transitoria de determinados agentes estresantes puede elevar los niveles de dopamina, aumentando el poder gratificante de una droga. No obstante, cuando se retira una droga después de un consumo reiterado, aumentan los niveles de glucocorticoides. El consumo de sustancias de abuso resulta especialmente prevalente durante el estrés, cuando la función de la corteza prefrontal se ha visto reducida por las vías de señalización propias de la respuesta de estrés.

sustancial y los obstáculos que se pongan en su camino. Asimismo, si el individuo adicto tiene la posibilidad de elegir entre la droga y otros reforzadores naturales, preferirá la sustancia de abuso en detrimento de cualquier otro tipo de meta y refuerzo natural.

> La adicción podría estar estrechamente vinculada a los cambios plásticos subyacentes a las memorias relacionadas con la experiencia que tiene el individuo con la droga.

En muchas ocasiones, personas adictas a una determinada sustancia y que llevan mucho tiempo sin consumirla regresan a sus contextos sociales habituales y vuelven a consumir la droga (v. Material web. Contenido complementario. Dificultades para obtener la droga). Esto se debe a que la persona es expuesta, en su núcleo habitual de consumo, a claves que se encontraban inicialmente asociadas con la droga. ¿Son tan poderosos y firmes los cambios producidos en la plasticidad sináptica en regiones cerebrales clave, para que produzcan las recaídas y el deseo persistente en el individuo por la sustancia de abuso? Existen diferencias entre los individuos con respecto al riesgo de hacerse adictos a una droga y a la respuesta a los tratamientos para la adicción. Cada una de estas diferencias interindividuales parece ser un reflejo de la interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales.

Una persona adicta a una droga ve mermado todo su repertorio conductual, de tal forma que las pautas de conducta habituales son aquellas que lo dirigen a la búsqueda y a la administración de la sustancia en cuestión. Además, el adicto consume la droga a pesar de los efectos nocivos que sobre su salud y sobre los diferentes aspectos psicosociales de su vida. En ausencia de la droga, se manifiesta en el individuo un deseo intenso por ella (*craving*). Se puede decir que en la adicción, los efectos positivos inmediatos guían más la conducta que las consecuencias negativas a largo plazo. El poder gratificante de la droga explicaría su uso inicial, pero no la pérdida de control sobre su uso ni la persistencia que muestra.

En definitiva, puede afirmarse que con la adicción aparece una serie de adaptaciones a corto y largo plazo en el organismo de las personas (v. Material web. Contenido complementario. Adicción, memoria y mecanismos de plasticidad cerebral). Un consumo reiterado puede generar diferentes adaptaciones relacionadas con la dependencia y los síntomas asociados a la retirada de la sustancia. No obstante, el hecho de que una droga sea adictiva no está determinado sólo por su capacidad de generar tolerancia o abstinencia. Por otro lado, como se ha comentado, el consumo de la droga también puede producir adaptaciones y cambios en los mecanismos de plasticidad sináptica en diferentes regiones y circuitos neura-

Recuadro 21-6. Diferencias entre las drogas y otros refuerzos

A pesar de que las similitudes entre los reforzadores naturales y las drogas son múltiples, existen diferencias notables que hay que tener presentes para entender la idiosincrasia de la adicción. En primer lugar, se debe tener en cuenta que las personas adictas tienden a sobrevalorar las drogas por encima de cualquier reforzador natural. Un adicto puede perder su interés por el sexo o la comida y únicamente preocuparse por la obtención de la droga (v. Material web. Contenido complementario. ¿Por qué las personas adictas pierden su interés por otros reforzadores naturales, como la comida y el sexo?). Una segunda diferencia es que el consumo de la sustancia de abuso suele ir ligado a un estado de uso compulsivo de ésta, debido a que el individuo carece de un control eficaz para adecuar su conducta a las demandas del medio y persiste en el consumo de la droga. En tercer lugar, las sustancias de abuso (al contrario que los reforzadores naturales) no tienen un propósito de regulación del medio interno o de perpetuación de la especie. Este tipo de sustancias suele tener efectos perniciosos para la salud del organismo, en detrimento del funcionamiento general de la persona.

les inervados por las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Los estímulos asociados a la droga (sean sensoriales, interoceptivos o contextuales) adquieren gradualmente más control sobre la conducta de la persona.

REFUERZO Y MODULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

Como se ha estudiado en el capítulo 17, hoy se sabe que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la información. La consolidación de la memoria hace referencia al período de transición desde un estado inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. La duración del período de consolidación está relacionada con el curso temporal que siguen los mecanismos celulares y moleculares subyacentes y en función de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria. Así, durante este período, la formación de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acción de otros sistemas. Se ha podido comprobar que la administración de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir parcial o totalmente la formación de la memoria. Por ejemplo, a finales de la década de 1930 el neurólogo italiano Ugo Cerletti introdujo la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de las enfermedades mentales. Posteriormente se comprobó que este tipo de terapia (todavía utilizada hoy en algunos casos) tenía efectos graves sobre la memoria de los pacientes que la recibían. Esta temática fue tratada con gran maestría en 1975 por Milos Forman en *One flew over the cuckoo's nest*.[1] Se trata de una película basada en la novela de Ken Kesey en la que se describe un cuadriculado y rígido sistema psiquiátrico estadounidense en la década de 1970. La cinta muestra cómo en ese contexto, si algún paciente no respetaba las normas y salía de la rutina habitual, era sometido a una terapia con descargas eléctricas. Incluso, en los casos más graves de trastorno se echaba mano de la cirugía mediante la aplicación de una lobotomía frontal, como le sucede al protagonista Randall McMurphy, interpretado por un soberbio Jack Nicholson.

Al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, también puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos podrían actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. En definitiva, los procesos neurales subyacentes al aprendizaje y a la memoria, esenciales para la adaptación del individuo al medio, pueden ser modulados por diferentes sistemas biológicos y aumentar la probabilidad de interacción flexible entre el individuo y su entorno. Uno de los sistemas moduladores capaz de facilitar los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria es el sustrato nervioso del refuerzo. En especial, la estimulación de un conjunto de fibras que atraviesa una región localizada en la base del cerebro llamada hipotálamo lateral, autoadministrada por el propio individuo experimental, es uno de los tratamientos que más ha demostrado facilitar el aprendizaje y la memoria en una gran variedad de tareas y paradigmas de memoria. Este conjunto de fibras nerviosas se denomina haz prosencefálico medial.

Desde que Olds y Milner descubrieron el fenómeno de AEIC en ratas, este procedimiento experimental ha demostrado ser una herramienta útil para la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria en diferentes modelos animales. Por ejemplo, en la década de 1970 el equipo de investigación del Laboratorio de Neurociencia y Conducta de la *Northwestern University* demostró que tanto la estimulación como la lesión de la mayor parte de las localizaciones en las que se puede inducir la conducta de AEIC era capaz de modificar los procesos de adquisición y retención del aprendizaje. Posteriores trabajos han mostrado que la interacción funcional entre el substrato nervioso del refuerzo y los procesos de consolidación de la memoria depende de diferentes variables que pueden modificar el efecto de la AEIC, como el momento de administración de la estimulación, el tipo y los parámetros de estimulación utilizados, el paradigma de aprendizaje evaluado, la contingencia entre estímulos o entre estímulos y respuestas durante el entrenamiento, la edad de los individuos, el nivel de aprendizaje inicial, etcétera.

Es importante destacar que el componente de autoadministración del tratamiento no parece ser necesario para observar los efectos facilitadores sobre la consolidación de la memoria, dado que tanto la autoadministración (AEIC) como la administración por el experimentador de la estimulación eléctrica reforzante son capaces de inducir esos efectos. No obstante, el tratamiento autoadministrado parece tener una mayor eficacia.

El equipo de investigación de Recuperación y Potenciación de la Memoria en Sujetos Normales y con Daño Cerebral del Instituto de Neurociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona, dirigido por el catedrático de psicobiología Ignacio Morgado Bernal, ha utilizado durante años la AEIC como un tratamiento muy eficaz para facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, incluso en condiciones desfavorables como el envejecimiento o la lesión cerebral.

En general, sobre la base de múltiples evidencias experimentales del equipo de Morgado y de otros grupos de investigación, es posible destacar que la administración de este tratamiento cuando se estimula el hipotálamo lateral después del entrenamiento facilita los procesos de aprendizaje y memoria en gran variedad de paradigmas de memoria implícita. Debe recordarse que este tipo de memoria es aquella relacionada con el aprendizaje de hábitos, habilidades y ciertas asociaciones entre estímulos. Con respecto a los efectos sobre la instauración y formación del aprendizaje, se ha podido comprobar que la AEIC del haz prosencefálico medial administrada en ratas después de cada sesión de aprendizaje facilita la adquisición de diferentes tareas de memoria implícita. Asimismo, esta técnica

[1] La traducción en español: *Alguien voló sobre el nido del cuco*.

también mejora la retención de la información aprendida. También se ha demostrado que los efectos de la administración del tratamiento de AEIC son más potentes y efectivos que la repetición de la propia experiencia de aprendizaje. Dicho de otro modo, resulta más potente el efecto de la estimulación eléctrica del cerebro que hacer que los animales repitan una y otra vez la tarea que tienen que aprender. Imagínese si se dispusiera de un mando a distancia que al utilizarlo mejorara el aprendizaje en mayor grado que estando horas y horas delante de un libro.

Por otro lado, se ha comprobado que el efecto de la AEIC se puede sumar al producido por la reactivación de una memoria y causa una mayor facilitación a largo plazo de la recuperación de esa memoria. Asimismo, se ha mostrado que el tratamiento de AEIC ha sido capaz de facilitar la consolidación de la memoria incluso en animales con muy poco entrenamiento de adquisición, lo que sugiere que ese tratamiento es más o menos efectivo en función de los niveles de aprendizaje inicial. Otra población que también se podría ver diferencialmente favorecida por el tratamiento de AEIC es la de los animales viejos que, por su condición fisiológica, generalmente presentan niveles de aprendizaje inferiores al de los animales jóvenes. Se ha mostrado que la AEIC del hipotálamo lateral es capaz de facilitar la adquisición del aprendizaje también durante el envejecimiento.

Otros trabajos se han centrado en los efectos de la AEIC sobre la memoria explícita. De este modo, recientes investigaciones han analizado el efecto de este tratamiento sobre la adquisición y la retención de tareas de memoria explícita. En esta línea, se ha demostrado que la AEIC administrada después del entrenamiento es también capaz de facilitar las memorias de tipo explícito o declarativo, concretamente, la expresión flexible del aprendizaje, sin afectar, al menos de forma manifiesta, a su adquisición ni a su retención a largo plazo. Aunque este hallazgo podría considerarse una prueba de la capacidad de la AEIC para facilitar también la memoria explícita, de forma añadida se ha podido comprobar que la AEIC administrada después del entrenamiento es capaz de facilitar también el aprendizaje y la formación de la memoria en paradigmas de memoria espacial.

> En resumen, puede destacarse que la AEIC del haz prosencefálico medial administrada después del entrenamiento es capaz de facilitar diferentes tareas tanto de memoria implícita como de memoria explícita en diferentes modelos animales.

¿Podría este tratamiento facilitar la memoria en seres humanos? Recientemente, el grupo de investigación de Andrés M. Lozano en la Universidad de Toronto ha encontrado que la estimulación eléctrica del hipotálamo en un paciente tratado por su obesidad mórbida era capaz de evocar memorias autobiográficas del paciente (memoria episódica). Basándose en este resultado fortuito, los investigadores administraron al paciente tareas de memoria asociativa y demostraron que la estimulación eléctrica del hipotálamo facilitaba la memoria y era capaz de modificar la actividad de estructuras (como el hipocampo) en el lóbulo temporal medial que resultan críticas para la formación de la memoria.

Además de facilitar los procesos de aprendizaje y memoria, ¿la AEIC podría revertir déficits mnésicos? En otras palabras, ¿podría utilizarse la estimulación del sustrato nervioso del refuerzo para recuperar una función cognitiva como la memoria, afectada, por ejemplo, por una lesión cerebral? Para contestar esta pregunta, el grupo de investigación de Ignacio Morgado puso en marcha un experimento que pretendía analizar si este tratamiento era capaz de revertir el deterioro mnésico producido por la lesión bilateral de una parte de la base del cerebro de las ratas: el núcleo parafascicular del tálamo. Al respecto, hoy se sabe que este núcleo se encuentra relacionado estrechamente con diferentes procesos cognitivos y que sus lesiones deterioran gravemente el aprendizaje y la memoria. Asimismo, existen semejanzas importantes entre los efectos conductuales de las lesiones de este núcleo en ratas y el deterioro conductual asociado a un tipo de amnesia que puede afectar al ser humano: la amnesia diencefálica humana. El grupo de Morgado demostró en 2003 que el tratamiento de AEIC no sólo era capaz de anular el deterioro sobre el aprendizaje y la memoria causado por la lesión de este núcleo talámico, sino que incluso mejoraba la ejecución de las ratas lesionadas y les permitía alcanzar niveles de aprendizaje y memoria significativamente superiores a los que hubieran conseguido sin tratamiento.

Este tratamiento también puede tener efectos facilitadores cuando se administra antes del entrenamiento. Los primeros estudios sobre este tipo de tratamientos fueron realizados con estimulación eléctrica reforzante aplicada por el propio experimentador, y se estudió el efecto de este tipo de estimulación en los primeros estadios de desarrollo posnatal sobre diferentes tareas de aprendizaje en la edad adulta. Dentro de este conjunto de estudios, se observó que la estimulación del hipotálamo a los 10-15 días de edad aumentaba claramente la capacidad para adquirir un aprendizaje a las 4 semanas de la estimulación. En animales adultos, se ha podido comprobar que el tratamiento de AEIC administrado durante 10 días consecutivos es capaz de facilitar la posterior adquisición (a los 10 días) de diferentes tipos de aprendizajes. Sobre la base de estos resultados, se ha sugerido que esta facilitación podría deberse a mecanismos de plasticidad neural persistentes en el tiempo. En esta línea, a finales de la década de 1990, investigadores del Departamento de Neurofisiología del Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias de Bangalore (India) demostraron que una exposición al tratamiento de AEIC era capaz de revertir los déficits conductuales inducidos por una lesión cerebral (lesión bilateral del fórnix) sobre la adquisición y ejecución de diferentes tareas de aprendizaje. Estos autores sugirieron que la AEIC era capaz de aminorar los efectos de la lesión, induciendo plasticidad neural en el hipocampo (estructura crítica para la consolidación de la memoria), la cual podría actuar como un mecanismo compensatorio a la lesión.

En definitiva, la estimulación cerebral reforzante ha demostrado ser un procedimiento capaz de modular positivamente los procesos de aprendizaje y memoria. El hecho de que la AEIC facilite diversas tareas de aprendizaje cuando es aplicada en condiciones diferentes sugiere que este tratamiento podría tener varios modos de acción que podrían afectar a la conducta tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo, la AEIC parece actuar sobre el proceso de la consolidación en

curso de la traza de memoria. Esta hipótesis se apoya en diferentes evidencias experimentales que muestran que la eficacia del tratamiento depende de su continuidad temporal con el entrenamiento y de la contingencia entre los estímulos. Autores como Morgado han sugerido que los efectos facilitadores de la AEIC podrían deberse principalmente a una aceleración del proceso de consolidación. A favor de esta idea, resultados del grupo de investigación de Morgado, que ha analizado la retención de un aprendizaje de tipo implícito en diferentes tiempos tras su adquisición, han puesto de manifiesto que los individuos que después de la sesión de entrenamiento recibían un tratamiento de AEIC mostraban a las 24 horas un nivel de retención similar al conseguido por los individuos sin estimulación en 7 días. Por otro lado, algunos autores proponen que la AEIC administrada después del entrenamiento podría provocar un fortalecimiento retroactivo de las asociaciones establecidas por el aprendizaje. Varios trabajos se han centrado en la importancia que podría tener el componente reforzante de la AEIC en sus efectos facilitadores a corto plazo. Dentro de esta perspectiva, se ha sugerido que un refuerzo (ya sea natural o artificial como la AEIC) podría actuar sobre la traza de memoria recientemente formada fortaleciéndola, manteniéndola en el curso temporal de los procesos subyacentes a la consolidación o promoviendo la asociación entre las trazas de memorias ya existentes de un estímulo y de una respuesta. Algunos autores sugieren que el factor crítico para la modulación del aprendizaje a través de este tratamiento podría ser el incremento de la activación general del sistema nervioso durante el período crítico del procesamiento de la información. Esto podría explicar que los efectos facilitadores de la AEIC se den en diferentes tareas de aprendizaje que implican diferentes tipos de memoria y diferentes estructuras cerebrales.

Además de los efectos a corto plazo sobre el procesamiento de la información, la AEIC del haz prosencefálico medial ha mostrado ser una forma sólida de inducción de cambios morfológicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC durante un período de 10 días es capaz de inducir en diferentes zonas del cerebro un aumento de la longitud y de la arborización dendrítica en neuronas del hipotálamo lateral, de la sustancia negra, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V de la corteza motora, un incremento en la densidad numérica de sinapsis, tanto en la región CA3 como en la capa molecular de la corteza motora, así como un incremento del número de excrecencias en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitación de la transmisión sináptica en la vía de las fibras musgosas hipocámpicas. Estos cambios parecen ser duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso 60 días después de la finalización del tratamiento de AEIC. En esta línea, se ha sugerido que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podrían estar relacionados con la experiencia de aprendizaje asociada a la AEIC, así, podrían aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales, ya que el tratamiento de AEIC facilita la posterior adquisición de diferentes tareas de aprendizaje. Además, teniendo en cuenta que las modificaciones estructurales de las dendritas parecen ser el principal substrato para la modificación de las conexiones neuronales asociada con la plasticidad funcional, una hipótesis explicativa de la ocurrencia de los cambios plásticos a largo plazo después del tratamiento de AEIC es que éstos fueran ocasionados a través de la inducción de una potenciación a largo plazo consecuente a la estimulación eléctrica del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde vías sensoriomotoras, así como desde otros circuitos implicados en la planificación y la ejecución de la actividad motora.

Partiendo del hecho de que los fenómenos de plasticidad neural también pueden incluir cambios neuroquímicos en el cerebro, se ha podido comprobar que la AEIC del hipotálamo es capaz de generar aumentos significativos en los niveles de diferentes sustancias neurotransmisoras (p. ej., aumentos significativos en los niveles de glutamato, dopamina, noradrenalina y un aumento de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa en el hipocampo y en la corteza motora). De este modo, las diferentes interacciones químicas inducidas por la AEIC podrían estar implicadas en los mecanismos de formación de nuevas conexiones entre las neuronas y ser las responsables de los cambios estructurales producidos, e incluso del efecto facilitador mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales.

De forma añadida, el equipo de investigación de Morgado ha mostrado recientemente (2009) que el tratamiento de AEIC modula la expresión de 62 genes hipocámpicos, de los cuales 10 se han relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria y con los procesos de plasticidad sináptica. Además, muchas de las proteínas codificadas por dichos genes se han relacionado con los mecanismos de antiapoptosis. Asimismo, este mismo grupo ha podido comprobar 2 años más tarde (2011) que este tratamiento induce la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica en la amígdala y con los mecanismos de plegamiento proteico, lo que sugiere que estos cambios moleculares podrían estar subyacentes a la capacidad de la AEIC de revertir los déficits de memoria en individuos que muestran deterioros cognitivos asociados a la lesión de esta estructura.

En definitiva, considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos y de modulación de la expresión génica en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, podría ser que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficits mnésicos producidos por lesiones cerebrales o asociados a condiciones naturales como el propio envejecimiento. Por otro lado, considerando que la dopamina desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan los mecanismos atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo, o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podría ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del individuo para hacer frente a la situación experimental, lo que facilitaría la codificación de la información (en el caso de ser administrada antes de la adquisición de la tarea)

o, incluso, la recuperación de la información (en el caso de ser administrada antes de la sesión de retención).

Considerando los efectos de la activación del sustrato nervioso del refuerzo sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo, un posible mecanismo subyacente al efecto facilitador del sustrato nervioso del refuerzo sobre la formación de la memoria podría efectuarse a través de la inducción de los mecanismos neurobiológicos compartidos por el procesamiento de la información reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales. Los resultados de diversos trabajos experimentales han mostrado que uno de estos mecanismos podría ser la inducción de un incremento de la activación general del sistema nervioso (*arousal*) durante el periodo crítico del procesamiento de la información. Una hipótesis alternativa a la activación cerebral inespecífica para potenciar la memoria es que la AEIC activara de forma específica las estructuras críticas encargadas de consolidar la información en cada sistema de memoria. Como se ha mencionado antes, recientemente se ha comprobado que la estimulación eléctrica del hipotálamo en un paciente facilitaba la ejecución del individuo en tareas de memoria declarativa. Esa facilitación correlacionaba con un aumento de la actividad en las estructuras del lóbulo temporal medial que son críticas para consolidar este tipo de memorias. Por este motivo, es lógico pensar que la estimulación eléctrica podría afectar a los circuitos que se encuentran activos durante el proceso de formación de la memoria. En los mecanismos de plasticidad, es muy importante activar un circuito que se encuentra activo para inducir los cambios a largo plazo que sustenten el almacenamiento de la información.

Existen múltiples rasgos equivalentes entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, tanto desde una perspectiva conductual como desde una perspectiva celular y molecular. La activación general inespecífica del sistema nervioso que se produce en momentos críticos del procesamiento de la información podría ser un punto de interacción funcional y fisiológica entre ambos. Basándose en estas evidencias, podemos pensar que se avanzaría rápidamente en el conocimiento del refuerzo y la adicción si muchos de los trabajos se complementaran con otras investigaciones centradas en la comprensión de los mecanismos del aprendizaje y la memoria. Además, los avances en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria son básicos para desarrollar el conocimiento que permita entender y buscar tratamientos paliativos para las enfermedades neurodegenerativas.

> La AEIC es una técnica que ha mostrado tener un efecto facilitador muy potente de la consolidación de la memoria implícita y explícita, e incluso puede potenciar la memoria en sujetos viejos o con amnesias causadas por daño cerebral.

DOPAMINA, REFUERZO Y PROCESOS COGNITIVOS

Múltiples evidencias experimentales han mostrado el importante papel que desempeña la dopamina con relación al refuerzo, la motivación y los procesos de aprendizaje y memoria. Clásicamente, se ha relacionado la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* con el efecto reforzante de diferentes estímulos naturales, de sustancias adictivas o incluso, como se acaba de ver, de la estimulación eléctrica reforzante. No obstante, la liberación de este neurotransmisor en otras regiones cerebrales también parece estar implicada de forma crítica en diferentes procesos atencionales y mnésicos. Se ha podido comprobar que la dopamina influye sobre conductas relacionadas con el refuerzo actuando sobre diferentes regiones cerebrales, como la corteza rinal, el hipocampo, la corteza prefrontal y la amigdala, entre otras.

Tal como hemos ido viendo a lo largo del capítulo, existe una relación intrínseca entre los procesos de refuerzo cerebral y ciertos tipos de aprendizaje asociativo. Además, parece ser que son múltiples las señales neurales que podrían cooperar en el aprendizaje relacionado con los sistemas de refuerzo cerebral. Una de las más importantes involucra a la dopamina: las neuronas dopaminérgicas proporcionan una señal de refuerzo que podría actuar modificando la actividad de las sinapsis implicadas en diferentes procesos mnésicos. Desde un punto de vista evolutivo, la motivación por adquirir los refuerzos experimentados en un pasado o las claves y estímulos que los señalizan o conducen a ellos adquiere una importancia biológica que fomenta la supervivencia del organismo y la propia perpetuación de la especie. Es aquí donde la dopamina desempeña un papel crítico, al participar en el establecimiento de asociaciones entre refuerzos y estímulos inicialmente neutros. Dichas asociaciones suponen cambios neurales muy estables que perduran en el tiempo, incluso después de administrar antagonistas dopaminérgicos. Estos estímulos condicionados inducen la liberación fásica de dopamina en el núcleo *accumbens*, provocando un aumento del estado motivacional del individuo. Se considera que la dopamina puede ser muy importante para el aprendizaje y la memoria en la mayoría de los terminales de los sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesocortical. Además, existen diversos trabajos que demuestran que la dopamina desempeña un papel importante en la modulación de la actividad neural relacionada con el procesamiento cognitivo general.

> En la corteza prefrontal la actividad dopaminérgica ha demostrado ser crítica para la memoria de trabajo. Asimismo, en la amigdala, las proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo modulan procesos de aprendizaje asociativo, especialmente aquellos que incluyen respuestas hacia estímulos novedosos, reforzantes o aversivos e incluso de memoria de trabajo.

A continuación, se expondrán diferentes teorías e hipótesis que han intentado dar una explicación a la función de la dopamina en el refuerzo y su relación con diversos mecanismos cognitivos, como los procesos atencionales y el aprendizaje y la memoria.

Hipótesis iniciales

Inicialmente se sugirió que los sistemas dopaminérgicos mediaban directamente en el placer producido por diversos

incentivos primarios como la comida, el sexo o las drogas de abuso, así como también por reforzadores condicionados. No obstante, más recientemente se ha podido comprobar que la depleción de dopamina en el *accumbens* no impide la aparición de conductas consumatorias ante reforzadores, y que sus efectos parecen estar más relacionados con una reducción de las respuestas motivadas por incentivos, como las conductas flexibles de aproximación.

A finales de la década de 1990, autores como Di Chiara atribuyeron un papel crítico a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en los procesos de aprendizaje relacionados con el refuerzo y sugirieron que la drogadicción podría constituirse como un trastorno de aprendizaje asociativo dependiente de los mecanismos dopaminérgicos. De acuerdo con esta hipótesis, la activación de la dopamina en la subregión *shell* del núcleo *accumbens* por refuerzos naturales subyacería a fenómenos como la habituación. En contraste, las drogas de abuso que no tienen efectos de habituación producirían una liberación de dopamina no adaptativa e incluso sensibilizada después de un uso repetido de la droga. Según este punto de vista, estas consecuencias neuroquímicas de las drogas de abuso fortalecerían las asociaciones entre el refuerzo y los estímulos relacionados con la droga, lo cual constituiría las bases de la conducta adictiva.

También en la misma década, el concepto de cambio entre conductas alternativas fue introducido para intentar dar una explicación funcional a los sistemas dopaminérgicos ascendentes. Desde este punto de vista, el incremento en la actividad dopaminérgica promovería la probabilidad de cambio entre fuentes de información alternativas. Este efecto quedaría plasmado en el cambio en el patrón temporal de una secuencia conductual o en la iniciación de nuevas respuestas. Van den Bos et al. aplicaron esta hipótesis al sistema dopaminérgico mesoacúmbico, sugiriendo que la dopamina en el núcleo *accumbens* estaría implicada en el cambio de respuestas dirigidas por claves específicas.

Por otro lado, en el estudio de las bases neurales del refuerzo cerebral se pudo comprobar que ciertas condiciones ambientales, como la disponibilidad de reforzadores alternativos o vivir en ambientes enriquecidos, alteraban los efectos reforzantes de determinadas sustancias. El conocimiento de los efectos de diferentes variables ambientales (p. ej., las referentes al contexto social) sobre la función dopaminérgica y sobre su relación con los sistemas neurales del refuerzo proporcionaría un nuevo modelo para evaluar los efectos reforzantes de diferentes tratamientos. Se ha mostrado que ciertas condiciones ambientales pueden producir cambios relativamente rápidos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico en individuos que muestran conductas de dominancia social, asociándose dichos cambios a diferencias en la vulnerabilidad a los efectos del refuerzo.

Por último, dentro de este marco general de hipótesis iniciales, cabe destacar que autores como Wise han sugerido que es necesario distinguir entre la motivación condicionada que precede y guía un acto instrumental de lo que es el reforzamiento, entendido éste como el fortalecimiento de las asociaciones entre un estímulo y un refuerzo o entre una respuesta y un refuerzo que se desarrollan con la recepción del propio refuerzo. Según Wise esta distinción no sólo podría ayudar a determinar la implicación de la dopamina en la motivación inmediata, sino que también podría ayudar a vislumbrar el peso que tiene este neurotransmisor en los procesos atencionales y de consolidación de la memoria. Esta hipótesis surge en el marco del condicionamiento instrumental apetitivo con relación a la manipulación de los correlatos neuroquímicos en la situación de aprendizaje. De esta forma, un bloqueo del sistema dopaminérgico impide la adquisición de un condicionamiento instrumental en el que el sujeto experimental ha de realizar alguna conducta para conseguir el refuerzo. Si el bloqueo se realiza en un animal que ya ha aprendido la conducta, éste responderá inicialmente pero su ejecución irá disminuyendo de forma progresiva, indicando una posible devaluación del reforzamiento. A pesar de que esta idea ha sido ampliamente aceptada, diferentes autores la han cuestionado seriamente.

Hipótesis del error de predicción del refuerzo como señal de aprendizaje

Como se ha visto en apartados anteriores, en el sistema nervioso existen neuronas que detectan la llegada de un reforzador, proporcionando una información sobre el valor motivacional y la identidad de éste, que podría ayudar a construir representaciones neurales que permitan a los individuos esperar recompensas futuras en consonancia con la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en la contingencia de los refuerzos.

Como se ha descrito anteriormente, después de la aparición de un refuerzo no predicho, la mayor parte de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo muestran una activación fásica de latencia corta (50-100 ms) y de breve duración (< 200 ms.). Esta respuesta es común en la mayoría de las neuronas de las regiones del tegmento medial que proyectan al núcleo *accumbens* y a la corteza prefrontal y en algunas de los sectores laterales e intermedios que proyectan al caudado y al putamen. Esta respuesta depende de la activación y la plasticidad de los receptores tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato localizados en las neuronas dopaminérgicas y parece ser crítica para diferentes tipos de aprendizaje tanto en tareas apetitivas como aversivas.

El estudio de las propiedades de esta respuesta fásica dopaminérgica ha llevado a postular que podría codificar la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de la ocurrencia. De este modo, estas neuronas dopaminérgicas actuarían como detectores sensibles y flexibles de errores en la predicción del refuerzo, señalando no sólo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva, sino también que dicha consecuencia es diferente de la esperada en un momento temporal determinado. Un refuerzo que resulta mejor de lo predicho provoca una activación de esta respuesta dopaminérgica (error positivo en la predicción); un refuerzo que resulta peor de lo que se había predicho induce una depresión de la respuesta (error negativo en la predicción), mientras que un refuerzo que resulta tal como se esperaba no genera respuesta.

Se ha sugerido que esta respuesta fásica de las neuronas dopaminérgicas podría constituir una señal crítica durante el aprendizaje. Según esta hipótesis, las neuronas dopaminergi-

cas de la sustancia negra y del área tegmental ventral proporcionarían una señal que modificaría la transmisión sináptica en el estriado y en la corteza frontal, para codificar la desviación o error entre el refuerzo actual recibido y las predicciones del tiempo y de la magnitud del refuerzo.

La actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas representa predicciones con relación al refuerzo, de manera que se ajusta notablemente a las preferencias conductuales. De esta forma, se ha podido comprobar que estas señales dopaminérgicas muestran una preferencia por los refuerzos inmediatos sobre los demorados, por los refuerzos probables sobre los improbables y por los refuerzos de mayor magnitud. En seres humanos, las neuronas dopaminérgicas codifican el valor reforzante del dinero. Asimismo, las señales dopaminérgicas tienen lugar durante el aprendizaje con un curso temporal similar a las medidas conductuales de la predicción del refuerzo.

Las neuronas dopaminérgicas también muestran activaciones después de la aparición de un estímulo que predice la llegada de un refuerzo. Esta respuesta ocurre independientemente de la modalidad sensorial del estímulo, de su posición espacial y del tipo de acción que se realiza para su consecución. Las neuronas dopaminérgicas pueden predecir refuerzos de forma correcta incluso en contextos no convencionales en los que los refuerzos asociados a un estímulo generan una reducción del valor de dicho estímulo o inducen un cambio en el valor de un estímulo completamente diferente. Cuando las demoras entre el estímulo y el refuerzo son cortas, las predicciones temporales son más precisas y esto genera una menor actividad dopaminérgica; por el contrario, cuando las demoras son largas, las predicciones son menos fiables y el refuerzo provoca una intensa respuesta dopaminérgica. Las neuronas dopaminérgicas señalan la preferencia por la predictibilidad, es decir, por la búsqueda de contextos en los que la magnitud del refuerzo, su probabilidad y el momento en el que aparezca puedan conocerse de antemano.

Desde un punto de vista anatómico, parece ser que las señales dopaminérgicas de error de predicción del refuerzo podrían ser codificadas por la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal medial, la corteza orbitofrontal y el estriado dorsal.

> Esta hipótesis sugiere que la respuesta fásica de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podría constituirse como un índice del error en la predicción del refuerzo, entendido como la diferencia entre el refuerzo esperado y el refuerzo que se obtiene realmente. No obstante, se ha de tener presente que esta señal dopaminérgica podría generalizarse también a otro tipo de estímulos, como aquellos que presentan saliencia para el individuo o aquellos que implican novedad.

Hipótesis de la atribución de saliencia incentiva

Continuamente las personas toman diferentes decisiones y priorizan unos objetivos sobre otros. Para ello cuentan con complejos mecanismos que asignan valores a los refuerzos y a los estímulos asociados a éstos. Durante los procesos de aprendizaje asociativo, un estímulo inicialmente neutro que predice un refuerzo puede adquirir propiedades motivacionales en tanto que se convierte en un estímulo incentivo deseable y atractivo para la persona. La hipótesis de que la dopamina es necesaria para dicho proceso implica que un estímulo incentivo es efectivo en el momento presente debido a una asociación previa con la liberación de dopamina producida por el refuerzo primario.

Berridge y Robinson han intentado describir cómo la dopamina podría estar implicada en los procesos de refuerzo cerebral en función del concepto de saliencia incentiva, entendido como el proceso que es capaz de transformar la representación neural de un estímulo percibido que ha activado los procesos hedónicos en un incentivo atractivo buscado por el individuo, capaz de aumentar la atención y de desencadenar conductas motoras voluntarias. Según estos autores, el papel de la dopamina se centraría en la atribución de valor incentivo a las claves que señalizan un refuerzo, convirtiéndose en estímulos deseables en sí mismos.

La principal crítica que se ha hecho a esta hipótesis es que resulta complicado discernir si realmente la dopamina media tiza las propiedades predictivas o las motivacionales de los estímulos asociados a los refuerzos, en tanto que ambas características a menudo se adquieren de forma conjunta. Recientemente, Flagel et al. (2011) parecen demostrar que la dopamina no es necesaria para todas las formas de aprendizaje en las que los estímulos se convierten en predictivos efectivos del refuerzo. Por el contrario, parece ser que este neurotransmisor actúa selectivamente en una forma de aprendizaje estímulo-refuerzo en la que se asigna saliencia incentiva a los estímulos asociados al refuerzo. Según estos autores, en los individuos con tendencia a mostrar esta forma de aprendizaje, los estímulos asociados al refuerzo se convierten en estímulos poderosos para motivar y controlar la conducta, de manera que resulta más difícil resistirse a dichos estímulos, una característica que podría relacionarse con un control de impulsos deficitario. Es necesario tener presente que la conducta humana motivada es sujeta a una amplia gama de diferencias individuales, desde las acciones altamente deliberadas a las acciones impulsivas dirigidas a la adquisición de refuerzos.

Como se ha ido señalando, para poder acceder de forma adecuada a los refuerzos es necesario interpretar las claves contextuales del entorno de una forma adecuada, lo que permitiría predecir dónde y cuándo es esperable recibir un determinado refuerzo. El hipocampo resulta de cardinal importancia para organizar diferentes aspectos del contexto en una red de memoria relacional. Asimismo, se sabe que las interacciones entre esta estructura del lóbulo temporal medial y el área tegmental ventral resultan importantes para establecer asociaciones entre el contexto y el refuerzo. Recientemente, Luo et al. han puesto de manifiesto que una conexión transináptica entre el hipocampo y el área tegmental ventral parece ser el sustrato neural por el que el contexto regula las conductas dirigidas a una meta. Concretamente, estos autores han identificado un circuito procedente del área CA3 del hipocampo dorsal al área tegmental ventral que utiliza el *septum* lateral como relevo. Teniendo presente que las neuronas hipocámpicas de CA3 parecen reaccionar más a cambios globales que a cambios locales en el ambiente y que el papel de las neuronas

dopaminérgicas en la atribución de saliencia cada vez está adquiriendo mayor relevancia, podría ser posible que la región CA3 del hipocampo dorsal transmita la información al área tegmental ventral acerca del contexto actual en conjunto, lo cual permitiría una activación rápida de las neuronas dopaminérgicas para promover una atribución de saliencia a los contextos condicionados. Dicho procesamiento resulta cardinal para las funciones cognitivas, en tanto que posibilita la puesta en marcha de ajustes en la conducta en respuesta a un medio fundamentalmente cambiante.

¡ En los últimos años se ha verificado un esfuerzo creciente por delimitar los diferentes componentes psicológicos del refuerzo y las bases neurales subyacentes. Según la hipótesis que se acaba de presentar, uno de los componentes es la saliencia incentiva, que se refiere a un tipo de motivación que dependería fundamentalmente de la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y que promovería el acercamiento y la obtención de refuerzos, pudiéndose distinguir de otras formas de procesamiento cognitivo mediadas por diferentes circuitos corticales.

Hipótesis del valor motivacional y de la saliencia motivacional

Como se ha analizado con respecto a la hipótesis anterior, la saliencia incentiva se aplica sólo a los estímulos deseables para el individuo, mientras que la saliencia motivacional se refiere tanto a estímulos reforzantes como a estímulos aversivos.

En muchos sentidos, las personas tratan a los acontecimientos reforzantes y a los acontecimientos aversivos de formas opuestas, reflejando su valor motivacional opuesto. Continuamente se buscan refuerzos, asignándoles un valor positivo, a la vez que se evitan situaciones aversivas, asignándoles un valor negativo. También se trata a los estímulos aversivos y reforzantes de una forma similar, denotando una saliencia motivacional similar. En esta dirección, tanto los estímulos reforzantes como los estímulos aversivos inducen una orientación de la atención, generan un procesamiento cognitivo y aumentan la motivación en general, en contraposición con los estímulos neutros desde un punto de vista motivacional (aquellos que no son reforzantes ni aversivos).

Los resultados mostrados por diferentes trabajos son congruentes con la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas codifican la saliencia motivacional. No obstante, otros trabajos parecen confirmar la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas codifican el valor motivacional.

Recientemente, Matsumoto e Hikosaka (2009) han mostrado que las neuronas dopaminérgicas pueden dividirse en distintas poblaciones celulares con diferentes propiedades motivacionales. Una de estas poblaciones se activa en situaciones reforzantes y se inhibe en situaciones aversivas (como si codificara el valor motivacional), mientras que una segunda población se activa en situaciones reforzantes y aversivas de una forma similar, como si codificara la saliencia motivacional. En ambas poblaciones, existen neuronas que son sensibles a las predicciones de estímulos reforzantes y aversivos, respondiendo cuando los estímulos reforzantes son más reforzantes de lo que se había predicho y los aversivos resultan más aversivos de lo que se había predicho. No obstante, estas dos poblaciones difieren en la naturaleza de su código predictivo, de manera que las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional codifican de forma precisa la señal del error de predicción, incluyendo una fuerte inhibición inducida por la omisión de refuerzos y una activación media generada por la omisión de estímulos aversivos. Por otro lado, las neuronas que codifican la saliencia motivacional responden cuando las situaciones salientes se encuentran presentes pero no cuando están ausentes. Es por esto que las neuronas que codifican la saliencia motivacional podrían contribuir al aprendizaje de errores positivos de predicción (p. ej., mostrando una significativa respuesta ante la aparición de un refuerzo inesperado) pero no al aprendizaje de errores negativos de predicción (p. ej., no mostrando activación ante la omisión de un refuerzo inesperado).

De forma similar a la codificación del valor motivacional, se han encontrado señales dopaminérgicas fásicas capaces de codificar estímulos aversivos mediante inhibición. Asimismo, de forma similar a la codificación de la saliencia motivacional, se han encontrado señales dopaminérgicas fásicas capaces de codificar estímulos aversivos mediante excitación.

Las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional envían una señal de error de predicción para los acontecimientos reforzantes y para los acontecimientos aversivos en sentidos opuestos, proporcionando una señal de aprendizaje apropiada para la búsqueda, la evaluación y el aprendizaje del valor. En esta línea, un estímulo que active a estas neuronas generará un acercamiento al estímulo, que se le asigne un valor alto y que se adquieran mediante el aprendizaje las pautas para buscar dicho estímulo en un futuro. Por otro lado, un estímulo que inhiba a estas neuronas inducirá evitación, la asignación de un valor bajo y que se aprendan las pautas que permitirán evitarlo en el futuro. Por el contrario, tanto las situaciones reforzantes como las situaciones aversivas activan a las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional, mientras que los acontecimientos neutros provocan una respuesta muy débil o nula de esta población celular. Esto proporcionará una señal de aprendizaje que le permitirá al individuo detectar, predecir y responder ante circunstancias de gran importancia. Para poder llevar a cabo estas acciones, la orientación de la atención, el control cognitivo y la selección de la respuesta apropiada son procesos que pueden resultar de cardinal importancia. Se ha podido comprobar que tanto los estímulos reforzantes como los estímulos aversivos (no así los estímulos neutros) inducen reacciones de orientación, activan los circuitos neurales de control cognitivo y de selección de respuesta y provocan un aumento general de la motivación.

La distribución anatómica de las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional y el valor motivacional parece ser diferencial, de forma que las neuronas que codifican la saliencia motivacional se localizarían en la parte compacta de la sustancia negra dorsolateral, mientras que las que codifican el valor motivacional se encontrarían en la parte compacta de la sustancia negra ventromedial y en la zona la-

teral del área tegmental ventral. Por otro lado, la corteza prefrontal ventromedial, la región *shell* del núcleo *accumbens* y la habénula lateral serían regiones de cardinal importancia para la codificación del valor motivacional. El estriado dorsal parece recibir tanto señales de codificación del valor motivacional como de la saliencia motivacional, mientras que la región *core* del núcleo *accumbens*, el núcleo central de la amígdala y la corteza prefrontal dorsolateral podrían constituirse como regiones importantes para la codificación de la saliencia motivacional.

¡ En definitiva, esta hipótesis sugiere la existencia de dos tipos de neuronas dopaminérgicas con una distribución anatómica diferencial, que codificarían el valor motivacional y la saliencia motivacional.

Hipótesis de la codificación de situaciones aversivas

Se ha podido comprobar que las neuronas dopaminérgicas responden de forma fásica ante diferentes situaciones que no son intrínsecamente reforzantes ni tampoco se constituyen como claves predictivas de la aparición de futuros refuerzos. No obstante, este tipo de señales puede resultar de cardinal importancia para el procesamiento de la información motivacional. Algunos autores agrupan estas situaciones en dos grandes categorías: las situaciones aversivas y las situaciones de alerta. Con relación a las últimas, se trata de estímulos sensoriales que aparecen de forma inesperada y que potencialmente pueden ser de gran importancia para el individuo. En la siguiente hipótesis se profundizará acerca de cómo la dopamina podría codificarlas. En relación con las primeras, se trata de estímulos que resultan intrínsecamente indeseables para el individuo y de las claves sensoriales que han adquirido propiedades aversivas al asociarse de forma contingente con dichos estímulos.

Un sistema neuronal capaz de responder ante situaciones aversivas proporciona un elemento clave para el control motivacional. Diferentes trabajos han mostrado que las situaciones aversivas aumentan los niveles de dopamina y que la aversión conductual se encuentra mediada por altos niveles de este neurotransmisor. No obstante, otros trabajos han encontrado que las situaciones aversivas reducen los niveles de dopamina y que la aversión conductual se encuentra mediada por niveles bajos de esta sustancia. Un tercer grupo de trabajos ha mostrado que las experiencias aversivas causan diferentes patrones de liberación dopaminérgica en distintas regiones cerebrales y pueden producir efectos conductuales similares a los causados por experiencias reforzantes y aversivas. Según algunos autores, esta diversidad en los patrones de liberación de dopamina resulta difícil de reconciliar con la idea de que las neuronas dopaminérgicas transmiten una señal motivacional uniforme a todas las estructuras cerebrales. Dicha diversidad, no obstante, se podría explicar partiendo de la idea de que las neuronas dopaminérgicas son en sí mismas diversas y se encuentran compuestas por poblaciones neurales múltiples que subyacen a diferentes aspectos del procesamiento de la información aversiva. En esta línea, se ha podido comprobar que tanto los estímulos aversivos como las claves que los predicen excitan o inhiben fásicamente diferentes grupos de neuronas dopaminérgicas.

¡ La hipótesis de la codificación de situaciones aversivas sugiere, por un lado, que las neuronas dopaminérgicas también serían importantes para la codificación de estímulos que no son reforzantes en sí mismos ni tampoco predicen la aparición de refuerzos futuros y, por otro, que formarían parte de un sistema de respuesta ante situaciones aversivas, como elemento fundamental en el control motivacional.

Hipótesis atencional

Los estímulos inesperados, novedosos, salientes y potencialmente peligrosos son de alta prioridad para el sistema nervioso y son procesados a expensas de la conducta y de la actividad neural en curso. Por lo tanto, estos estímulos tienen que ser capaces de provocar un aumento del *arousal* y de la reorganización de los recursos atencionales y cognitivos del individuo para poner en marcha secuencias de conducta adecuadas a las demandas del entorno. Existen diversos mecanismos cognitivos cuya funcionalidad es potenciar el procesamiento neural de estímulos sensoriales relevantes, para facilitar la discriminación entre señales y estímulos distractores y dirigir al individuo hacia localizaciones particulares en las cuales podrían aparecer dichas señales.

Según la hipótesis atencional, la activación de las neuronas dopaminérgicas estaría implicada en la redistribución de los mecanismos atencionales y en las selecciones conductuales en favor de estímulos biológicamente importantes (salientes) e inesperados para el organismo. En otras palabras, esta hipótesis sugiere que las neuronas dopaminérgicas transmiten señales adicionales relacionadas con experiencias sorprendentes, novedosas, salientes e incluso aversivas. Desde este punto de vista, para que un organismo pueda acercarse a un refuerzo y consumirlo es necesario, primero, interrumpir la conducta puesta en marcha, cambiar el foco de atención y redistribuir los recursos cognitivos y conductuales por los que compiten múltiples subsistemas. Según estos autores, el papel de la respuesta dopaminérgica podría ser proporcionar una señal que facilitara dicha redistribución en favor de algún evento inesperado significativo para el individuo, por ejemplo, la ocurrencia de un refuerzo. De esta forma, la dopamina podría ayudar a asociar la representación neural de este evento con la selección de una acción particular, siendo esta relación la que se podrá ver fortalecida o debilitada *a posteriori* por las señales de refuerzo. Por lo tanto, el patrón de activación de las neuronas dopaminérgicas podría representar un componente esencial en los procesos atencionales y ser un requisito para el aprendizaje asociativo. De este modo, las neuronas dopaminérgicas podrían desempeñar un papel crítico en la regulación de los mecanismos atencionales que posibilitan la relación del organismo con el medio ambiente externo, para preparar al individuo a responder ante eventos inesperados, a través de la inducción de la alternancia de los recursos atencionales y conductuales hacia los estímulos que son biológicamente significativos.

Los estímulos sensoriales de alta intensidad, así como los sorprendentes e inesperados, inducen ráfagas de excitación en una gran proporción de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Estas respuestas de alerta y atención parecen reflejar el grado en el que un estímulo determinado sorprende al individuo y captura su atención, de forma que su actividad se ve muy reducida si el estímulo se presenta en momentos predecibles, si se está prestando atención a otra cosa o durante el sueño. Estas ráfagas de respuesta dopaminérgica también son provocadas por estímulos sensoriales de baja intensidad pero que resultan importantes por su novedad, reduciéndose y habituándose a medida que el estímulo se vuelve familiar para el individuo.

Desde el punto de vista temporal, es necesario tener presente que las señales atencionales dopaminérgicas que informan sobre la importancia potencial de un estímulo se producen en latencias cortas y correlacionan con reacciones de orientación, mientras que las señales motivacionales dopaminérgicas que informan sobre el significado reforzante o aversivo de un estímulo suelen ocurrir en latencias más largas y correlacionan con conductas de aproximación o evitación. Sobre esta base, algunos autores sugieren que las respuestas de alerta y atención son simplemente señales de error de predicción del refuerzo que se producen en latencias cortas para codificar el valor reforzante de un estímulo antes de que éste haya sido completamente discriminado. Otros autores, por el contrario, sugieren que las respuestas de alerta y atención podrían diferenciarse de las señales dopaminérgicas que codifican el refuerzo, en tanto que las primeras estarían generadas por procesos neurales que motivarían la aparición de reacciones rápidas ante estímulos potencialmente importantes para el individuo.

¡ Los estímulos novedosos y sorprendentes activan diferentes circuitos relacionados con las neuronas dopaminérgicas e implicados en el procesamiento de la información reforzante. Algunos autores sugieren que las señales de alerta y atención se podrían enviar a las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional y a las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional, para promover la orientación de los recursos atencionales, la puesta en marcha de determinados recursos cognitivos y el aumento de la motivación para llevar a cabo un plan de acción, y para asignar un valor positivo a los entornos en los que las claves sensoriales potencialmente importantes pueden ser anticipadas.

Hipótesis de los efectos de búsqueda y acercamiento al refuerzo

Diversas evidencias experimentales dan soporte a la idea que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que inervan el estriado ventral forman parte de un sistema generalizado de búsqueda y acercamiento al refuerzo, diseñado evolutivamente para permitir a los organismos la génesis de respuestas eficientes dirigidas a la consecución de metas o fines determinados, en respuesta a un gran número de incentivos tanto positivos como negativos.

Esta hipótesis se basa en que la dopamina parece desempeñar un papel clave en el refuerzo, en tanto que provoca un acercamiento e induce un acercamiento condicionado al estímulo. Es necesario tener presente que la función dopaminérgica depende de dónde se libera este neurotransmisor. La vía dopaminérgica que va del área tegmental ventral al estriado ventral es particularmente importante para el refuerzo. No obstante, esta proyección dopaminérgica no es funcionalmente homogénea. Concretamente, se ha sugerido que la parte medial de esta vía parece ser especialmente importante para el refuerzo y el *arousal*, mientras que la parte lateral parece estar más relacionada con las repuestas específicas condicionadas. Según esta hipótesis, la capacidad de esta vía para mediar el refuerzo proviene de las interacciones con diversas estructuras cerebrales que coordinan varias funciones selectivas para promover, en última instancia, una función global de acercamiento.

Esta hipótesis se ajusta a la idea de que una única región cerebral no es suficiente para contener todos los mecanismos que permiten procesar la información reforzante en todos sus niveles, dado que serían múltiples regiones ubicadas en diferentes localizaciones las que explicarían el refuerzo en todas sus dimensiones. Anatómicamente, diferentes trabajos han mostrado que el área tegmental ventral es funcionalmente heterogénea y que la región posterior resulta de mayor importancia para el refuerzo, en comparación con la región anterolateral. De forma añadida, esta región contiene además de las dopaminérgicas, neuronas GABA-érgicas y glutamatérgicas. Por otro lado, el estriado ventral también presenta elementos anatómica y funcionalmente heterogéneos. La región medial parece ser de mayor importancia para el procesamiento de la información reforzante. Esta región recibe mayoritariamente las proyecciones dopaminérgicas de la región posterior del área tegmental ventral, mientras que la región lateral del estriado ventral las recibe en su mayor parte de la región anterolateral del área tegmental ventral. Según esta hipótesis, además de la porción medial de la vía dopaminérgica procedente del área tegmental ventral con destino al estriado ventral, otras regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de la información reforzante serían la corteza prefrontal medial, el núcleo supramamilar, los núcleos mesencefálicos del rafe, el núcleo tegmental rostromedial, el *septum*, el hipotálamo lateral y la sustancia gris periacueductal.

Inicialmente se postuló la existencia de un sistema de búsqueda del refuerzo en el cual la dopamina del sistema mesolímbico dopaminérgico desempeñaría un papel crítico en las integraciones sensoriomotoras y cognitivas que facilitan las respuestas de búsqueda. De este modo, la dopamina sería crucial para crear un estado de motivación para buscar refuerzos y para promover la aparición de conductas flexibles de búsqueda y de aproximación a estímulos novedosos o salientes, permitiendo el establecimiento de asociaciones entre los estímulos del contexto y las respuestas consumatorias realizadas, de manera que estos estímulos adquirirían propiedades incentivas y controlarían la conducta en posteriores ocasiones. Asimismo, la liberación de dopamina también estimularía la aparición de respuestas dirigidas a claves de seguridad. Esta formación de representaciones incentivas no incluiría ni la recuperación de la información relacionada con el estímulo in-

centivo, ni la expresión de conductas basadas en respuestas incentivas sobreaprendidas (p. ej., los hábitos), que dependerían de otros sistemas de aprendizaje controlados por otros circuitos dopaminérgicos, como el del estriado dorsal.

Posteriormente la hipótesis se fue ampliando a un sistema global de acercamiento al refuerzo. Esta hipótesis se ha centrado en la premisa de que el refuerzo se encuentra íntimamente ligado al acercamiento y a la retirada. De este modo, en el sistema nervioso existirían procesos neurales intrínsecos (módulos) que coordinarían varias funciones selectivas (procesos cognitivos, perceptivos, viscerales y de reforzamiento) en funciones globales de acercamiento y de retirada. El módulo coordinador organizaría el acercamiento adaptativo en respuesta a estímulos que han de ser percibidos y evaluados por módulos sensoriales, perceptivos y cognitivos. La activación de este módulo coordinador dependerá del contexto, de modo que será mínima en contextos fijos en los que las condiciones ambientales y los acontecimientos sean predecibles y aumentará delante de refuerzos inesperados o estímulos asociados contingentemente a éstos. Además, el módulo coordinador también podrá activarse en ciertos contextos aversivos en los que sea posible implementar acciones que prevengan que un acontecimiento aversivo tenga lugar. De esta manera, este módulo se verá activamente inhibido por estímulos aversivos potencialmente amenazantes para la vida del individuo que aparezcan de forma impredecible, para promover la retirada en lugar del acercamiento. Por otro lado, el módulo coordinador interactuará con procesos de reforzamiento que utilicen información sensoriomotora, perceptiva y cognitiva para la selección de respuestas adaptativas. Asimismo, el módulo coordinador desempeñará un papel principal en la regulación del estado interno del organismo, función que dependerá de la interacción con los módulos que monitorizan y controlan las condiciones internas.

Esta hipótesis sugiere que los procesos de coordinación que promueven el acercamiento al refuerzo provienen de las interacciones entre diferentes estructuras cerebrales, incluyendo el sistema dopaminérgico medial del área tegmental ventral al estriado ventral, el núcleo supramamilar, los núcleos mesencefálicos del rafe, el núcleo tegmental rostromedial y otras regiones asociadas como la corteza prefrontal medial, el área septal, el pálido ventral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el área preóptica, el hipotálamo lateral, la habénula lateral, la sustancia gris periacueductal, el núcleo tegmental laterodorsal y el área parabraquial.

¡ En tanto que el módulo coordinador del acercamiento al refuerzo orquesta la actividad de diversas funciones cerebrales para promover un acercamiento adaptativo, según esta hipótesis una disfunción de este sistema podría derivar en alteraciones motivacionales de índole diversa.

Hipótesis de las poblaciones celulares

Recientemente, Bromberg-Martin et al. (2010b) propusieron una hipótesis para explicar la disparidad en los resultados encontrados entre los diferentes estudios que han analizado el papel de la dopamina en el refuerzo. Estos autores sugirieron que dicha disparidad podría explicarse a partir de la existencia de múltiples tipos de neuronas dopaminérgicas que enviarían diferentes señales motivacionales acerca de situaciones tanto reforzantes como no reforzantes. Las neuronas dopaminérgicas transmitirían múltiples señales generadas por procesos neurales diferentes, algunas de las cuales reflejarían predicciones detalladas sobre acontecimientos reforzantes y aversivos, mientras que otras reflejarían una respuesta rápida a situaciones de gran importancia potencial para el individuo.

Esta hipótesis sugiere que un tipo de neuronas dopaminérgicas formaría parte de un sistema neural encargado de asignar el valor motivacional, promover acciones de búsqueda del refuerzo, evitar situaciones aversivas y asegurarse de que las situaciones de alerta puedan ser predichas de antemano. Otra población de neuronas dopaminérgicas formaría parte de un sistema neural encargado de la orientación de los recursos atencionales hacia los estímulos potencialmente importantes, del procesamiento cognitivo para la elección de una respuesta y para recordar las consecuencias de dicha elección, y del aumento de la motivación para insistir en la consecución de unos resultados óptimos.

¡ Esta hipótesis hace hincapié en la idea de que las neuronas dopaminérgicas estarían implicadas en el procesamiento de la información sobre la búsqueda de estímulos de valor para el individuo, sobre situaciones salientes desde un punto de vista motivacional y sobre cambios atencionales y señales de alerta del entorno.

Por este motivo, esta hipótesis parece ser la más rica y completa de todas las expuestas en los puntos anteriores, en tanto que integra los supuestos de otras hipótesis, como la *hipótesis del error de predicción del refuerzo*, la *hipótesis de los efectos de búsqueda y acercamiento al refuerzo*, la *hipótesis del valor motivacional y de la saliencia motivacional* y la *hipótesis atencional*.

SISTEMA NERVIOSO DEL REFUERZO Y PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos podrían actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. Como se ha visto, uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Hoy en día, son múltiples las evidencias experimentales que han puesto de manifiesto el efecto facilitador que la activación de este sistema neural tiene sobre la consolidación de la memoria.

Considerando los efectos de la activación del sustrato nervioso del refuerzo sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo y teniendo en cuenta que la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas parece ser una condición íntimamente relacionada con su actividad, un posible

mecanismo subyacente al efecto facilitador del sustrato nervioso del refuerzo sobre la formación de la memoria podría tener lugar a través de la inducción de los mecanismos neurobiológicos compartidos por el procesamiento de la información reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales. Los resultados de diversos trabajos experimentales han mostrado que uno de estos mecanismos podría ser la inducción de un incremento de la activación general del sistema nervioso durante el periodo crítico del procesamiento de la información.

¡ En definitiva, puede afirmarse que existen múltiples rasgos equivalente entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, tanto desde una perspectiva conductual como desde una perspectiva celular y molecular. La activación general inespecífica del sistema nervioso que se produce en momentos críticos del procesamiento de la información podría ser un punto de interacción funcional y fisiológica entre ambos.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Abler B, Walter H, Erk S et al. Prediction error as a linear function of reward probability is coded in the human nucleus accumbens. Neuroimage 2006;31:790-5.

Aldavert-Vera L, Costa-Miserachs D, Massanés-Rotger E et al. Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with posttraining intracranial self-stimulation in old rats. Neurobiol Learn Mem 1997;67:254-8.

Aldavert-Vera L, Segura-Torres P, Costa-Miserachs D, Morgado-Bernal I. Shuttle-box memory facilitation by posttraining intracranial self-stimulation: differential effects in rats with high and low basic conditioning levels. Behav Neurosci 1996;110:346-52.

Apicella P, Legallet E, Trouche E. Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioural states. Exp Brain Res 1997;116:456-66.

Ballard K, Knutson B. Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. Neuroimage 2009;45:143-50.

Bayer H, Glimcher P. Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. Neuron 2005;47:129-41.

Belova M, Paton J, Morrison S, Salzman C. Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. Neuron 2007;55:970-84.

Berns G, McClure S, Pagnoni G, Montague P. Predictability modulates human brain response to reward. J Neurosci 2001;21:2793-8.

Bindu P, Desiraju T. Increase of dendritic branching of CA3 neurons of hippocampus and self-stimulation areas in subjects experiencing self-stimulation of lateral hypothalamus and substantia nigra-ventral tegmental area. Brain Res 1990;527:171-5.

Bray S, O'Doherty J. Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. J Neurophysiol 2007;97:3036-45.

Breiter HC, Aharon I, Kahneman D et al. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron 2001;30:619-39.

Brischoux F, Chakraborty S, Brierley D, Ungless M. Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:4894-9.

Bromberg-Martin E, Hikosaka O. Midbrain dopamine neurons signal preference for advance information about upcoming rewards. Neuron 2009;63:119-26.

Bromberg-Martin E, Matsumoto M, Hikosaka O. Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. Neuron 2010;67:144-55.

Bromberg-Martin E, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. Neuron 2010;68:815-34.

Bromberg-Martin E, Matsumoto M, Nakahara H, Hikosaka O. Multiple timescales of memory in lateral habenula and dopamine neurons. Neuron 2010;67:499-510.

Bunzeck N, Duzel E. Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. Neuron 2006;51:369-79.

Chowdhury R, Guitart-Masip M, Lambert C, Dayan P, Huys Q, Düzel E, Dolan RJ. Dopamine restores reward prediction errors in old age. Nat Neurosci. 2013 Mar 24. doi: 10.1038/nn.3384.

Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D et al. Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. Neuropsychopharmacology 2009;34:1649-58.

Dreher JC, Kohn P, Berman KF. Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. Cereb Cortex 2006;16:561-73.

Elliot R, Friston K, Dolan R. Dissociable neural response in human reward systems. J Neurosci 2000;20:6159-65.

Fiorillo C, Newsome W, Schultz W. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. Nat Neurosci 2008;11:966-73.

Fiorillo C, Tobler P, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. Science 2003;299:1898-902.

Flagel S, Clark J, Robinson T et al. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. Nature 2011;469:53-7.

Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. Science 2003;301:1104-7.

Grace A, Floresco S, Goto Y, Lodge D. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. Trends Neurosci 2007;30:220-7.

Hamani C, McAndrews M, Cohn M et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. Ann Neurol 2008;63:119-23.

Hollerman J, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. Nat Neurosci 1998;1:304-9.

Horvitz J. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. Neuroscience 2009;96:651-6.

Huguet G, Aldavert-Vera L, Kádár E et al. Intracranial self-stimulation to the lateral hypothalamus, a memory improving treatment, results in hippocampal changes in gene expression. Neuroscience 2008;162:359-74.

Kemroo S, Goeders NE. Microinjections of dopamine agonists and cocaine elevate plasma corticosterone: dissociation effects among the ventral and dorsal striatum and medial prefrontal cortex. Brain Res 1998;814:171-6.

Jensen J, Smith A, Willeit M et al. Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. Hum Brain Mapp 2007;28:294-302.

Joshua M, Adler A, Prut Y et al. Synchronization of midbrain dopaminergic neurons is enhanced by rewarding events. Neuron 2008;62:695-704.

Kodar E, Aldavert-Vera L, Huguet G et al. Intracranial self-stimulation induces expression of learning and memory-related genes in rat amygdala. Genes Brain Behav 2011;10:69-77.

Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. J Neurosci 2001;21:RC159.

Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE et al. Neural responses to monetary incentives in major depression. Biol Psychiatry 2008;63:686-92.
Knutson B, Fong GW, Adams CM et al. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. Neuroreport 2001; 112:3683-7.
Knutson B, Fong GW, Bennett SM et al. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. Neuroimage 2003;18:263-72.
Knutson B, Rick S, Wimmer GE et al. Neural predictors of purchases. Neuron 2007;53:147-56.
Knutson B, Taylor J, Kaufman M et al. Distributed neural representation of expected value. J Neurosci 2005;25:4806-12.
Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D. FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. Neuroimage 2000;12:20-7.
Kobayashi S, Schultz W. Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. J Neurosci 2008;28:7837-46.
Kuhnen CM, Knutson B. The neural basis of financial risk taking. Neuron 2005;47:763-70.
Li CS, Sinha R. Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psychostimulant addiction. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:581-97.
Li Z, Kang SS, Lee S, Rivier C. Effect of ethanol on the regulation of corticotropin-releasing factor (CRF) gene expression. Mol Cell Neurosci 2005;29:345-54.
Ljungberg T, Apicella R, Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioural reactions. J Neurophysiol 1992;67:145-63.
Luo A, Tahsili-Fahadan P, Wise et al. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. Science 2011;333:353-57.
Matsumoto M, Hikosaka O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. Nature 2009;459:837-41.
Matta SG, Foster CA, Sharp BM. Selective administration of nicotine into catecholaminergic regions of rat brainstem stimulates adrenocorticotropin secretion. Endocrinology 1993;133:2935-42.
Matta SG, Fu Y, Valentine JD, Sharp BM. Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. Psychoneuroendocrinology 1998;23:103-13.
McClure SM, Berns GS, Montague PR. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. Neuron 2003;38: 339-46.
McClure SM, Ericson KM, Laibson DI et al. Time discounting for primary rewards. J Neurosci 2007;27:5796-804.
McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. Science 2004;306:503-7.
Mirenowicz J, Schultz W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. Nature 1996;379:449-51.
Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, von Geusau NJ et al. Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. Neuroimage 2005;25:1302-9.
Nomoto K, Schultz W, Watanabe T. Temporally extended dopamine responses to perceptually demanding reward-predictive stimuli. J Neurosci 2010;30:10692-702.
O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. J Neurosci 2003;23:7931-9.
O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. Nat Neurosci 2001;4:95-102.
Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954;47:419-27.
Oya H, Adolphs R, Kawasaki H et al. Electrophysiological correlates of reward prediction error recorded in the human prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8351-6.
Oyama K, Hernadi I, Iijima T, Tsutsui K. Reward prediction error coding in dorsal striatal neurons. J Neurosci 2010;30:11447-57.
Preuschoff K, Bossaerts P, Quartz SR. Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. Neuron 2006;51:381-90.
Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, Passingham RE. Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. Neuroimage 2004;23:777-86.
Rao B, Desiraju T, Meti B, Raju T. Plasticity of hippocampal and motor cortical pyramidal neurons induced by self-stimulation experience. Indian J Physiol Pharmacol 1994;38:23-8.
Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L, Soriano-Mas C et al. Intracranial self-stimulation facilitates memory consolidation, but not retrieval: its effects are more effective than increased training. Behav Brain Res 2002;129:65-75.
Redolar-Ripoll D, Soriano-Mas C, Guillazo-Blanch G et al. Posttraining intracranial self-stimulation ameliorates the detrimental effects of parafascicular thalamic lesions on active avoidance in young and aged rats. Behav Neurosci 2003;117:246-56.
Roillant D, Nadal R, Armario A. Differential effects of stress and amphetamine administration on Fos-like protein expression in corticotropin releasing factor-neurons of the rat brain. Dev Neurobiol 2007;67:702-14.
Ruiz-Medina J, Morgado-Bernal I, Redolar-Ripoll D et al. Intracranial self-stimulation facilitates a spatial learning and memory task in the Morris water maze. Neuroscience 2008;154:424-30.
Ruiz-Medina J, Redolar-Ripoll D, Morgado-Bernal I et al. Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training. Neurobiol Learn Mem 2008;89:574-81.
Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. J Neurosci 1993;13:900-13.
Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljunberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. J Neurosci 1992;12:4595-610.
Segura-Torres P, Aldavert-Vera L, Catell-Segura A et al. Intracranial self-stimulation recovers learning and memory capacity in basolateral amygdala-damaged rats. Neurobiol Learn Mem 2010;93: 117-26.
Shankaranarayana Rao B, Raju T, Met. B. Long-lasting structural changes in CA3 hippocampal and layer V motor cortical pyramidal neurons associated with self-stimulation rewarding experience: a quantitative Golgi study. Brain Res Bull 1998;47:95-101.
Small DM, Gregory MD, Mak YE et al. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. Neuron 2003;39:701-11.
Soriano-Mas C, Redolar-Ripoll D, Aldavert-Vera L et al. Post-training intracranial self-stimulation facilitates a hippocampus-dependent task. Behav Brain Res 2005;160:141-7.
Soriano-Mas C, Redolar-Ripoll D, Guillazo-Blanch G et al. Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects. Behav Brain Res 2007;74:51-7.
Tanaka S, Doya K, Okada G et al. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. Nat Neurosci 2004;7:887-93.
Tobler P, Fiorillo C, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. Science 2005;307:1642-5.
Tremblay L, Schultz W. Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate orbitofrontal cortex. J Neurophysiol 2000;83:1877-85.
Ungless M, Magill P, Bolam J. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. Science 2004;303:2040-2.

Van den Bos R, Charria Ortiz GA, Bergmans AC, Cools AR. Evidence that dopamine in the nucleus accumbens is involved in the ability of rats to switch to cue-directed behaviours. Behav Brain Res. 1991;42(1):107-14.

Yacubian J, Glascher J, Schroeder K et al. Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. J Neurosci 2006;26:9530-7.

Yoganarasimha D, Metn B. Amelioration of fornix lesion induced learning deficits by self-stimulation rewarding experience. Brain Res 1999;845:246-51.

Zaghloul K, Blanco J, Weidemann. Human substantia nigra neurons encode unexpected financial rewards. Science 2009;323:1496-9.

Revisiones

Amario A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. Trends Pharmacol Sci 2010;31:318-25.

Baxter M, Murray E. The amygdala and reward. Nat Rev Neurosci 2002;3:563-73.

Berke J, Hyman S. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. Neuron 2000;25:515-32.

Berridge K, Robinson T, Aldridge J. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. Curr Opin Pharmacol 2009;9:65-73.

Berridge K, Robinson T. Parsing reward. Trends Neurosci 2003;26:507-13.

Berridge K, Robinson T. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Res Rev 1998;28:309-69.

Chen B, Hopf F, Bonci A. Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. Ann N Y Acad Sci 2010;1187:129-39.

Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. J Psychopharmacol 1998;2:54-67.

Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. Behav Brain Res 2002;137:75-114.

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 2010;35:4-26.

Hyman S, Malenka R. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat Rev Neurosci 2001;2:695-703.

Hyman S, Malenka R, Nestler E. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Ann Rev Neurosci 2006;29:565-98.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. Neurosci Biobehav Rev 2010;35:129-50.

IkemotoS, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. Brain Res Rev. 1999;31:6-41.

Kauer J, Malenka R. Synaptic plasticity and addiction. Nat Rev Neurosci 2007;8:844-58.

Murray E. The amygdala, reward and emotion. Trends Cogn Sci 2007;11:489-97.

Nestler E. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001;2:119-28.

Redgrave P, Gurney K. The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? Nat Rev Neurosci 2006;7:967-75.

Robbins T, Everitt B. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. Curr Opin Neurobiol 1996;6:228-36.

Robinson T, Berridge K. The neural basis for drug craving: and incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Rev 1993;18:247-91.

Robison A, Nestler E. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. Nat Rev Neurosci 2011;12:623-37.

Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. Behav Brain Funct 2010;6:1-9.

Wise R. Dopamine, learning and motivation. Nat Rev Neurosci 2004;5:483-94.

Libros

Bermúdez-Rattoni F, ed. Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging. Boca Raton: CRC Press, 2007.

Kuhn CM, Koob GF, eds. Advances in the neuroscience of addiction, 2ª ed. Boca Raton: CRC Press, 2010.

Redolar D. Cerebro y adicción. Barcelona: UOC, 2008.

Conducta sexual, cerebro, cognición y afectividad

22

D. Redolar Ripoll y A. Tobeña

Resumen conceptual

- ✓ Durante el desarrollo de los mamíferos, las hormonas liberadas antes del nacimiento y después de éste regulan la aparición de conductas sexuales diferenciadas en machos y hembras. Se dan, por lo tanto, conductas y procesos cognitivos sexualmente dimorfos en muchas especies (incluyendo el ser humano): la conducta parental, la agresividad y la territorialidad, la regulación de la ingesta y el peso corporal, las conductas sociales, el aprendizaje y la memoria, etc. Estas diferencias fisiológicas, conductuales y cognitivas entre machos y hembras resultan, como mínimo en parte, de la diferenciación sexual del sistema nervioso central llevada a cabo por los esteroides sexuales.
- ✓ A lo largo del capítulo se verá cómo en la descripción del cerebro sexual se dispone de mapas diferenciados, para mujeres y hombres, con implicaciones preferentes de diversas zonas y circuitos en la base del encéfalo, así como un complejo arsenal de engranajes endocrinos con acciones acopladas a las singularidades del comportamiento erótico y reproductor de ambos sexos y de otros aspectos conductuales, cognitivos y emocionales, por ejemplo, la agresividad. La forma distintiva en que los hombres y las mujeres expresan la agresividad no se debe tanto a diferencias en las estructuras y circuitos neurales encargados de modular e iniciar las conductas agresivas, sino más bien a la acción que ejercen determinadas hormonas sobre ciertas regiones subcorticales. A pesar de que las diferencias en las conductas agresivas mostradas por ambos sexos pueden explicarse por algunos factores biológicos, éstas también pueden verse moduladas por agentes externos, como los culturales y los educativos.
- ✓ Otro de los aspectos que se analizará es cómo el estrés puede alterar los ciclos reproductivos e influir negativamente sobre el deseo sexual. Asimismo, se verá que podría haber una diferenciación cuantitativa y cualitativa con relación al género en las regiones cerebrales que se activan en la respuesta de estrés.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer las diferentes fases del desarrollo sexual.
- Entender que las diferencias entre sexos no se limitan únicamente a las corporales, sino que también existen desde un punto de vista neuroanatómico y de funcionalidad cerebral.
- Conocer con precisión las diferencias cerebrales existentes entre hombres y mujeres.
- Entender que en la configuración del cerebro masculino y femenino desempeña un papel muy importante la acción hormonal.
- Comprender por qué hombres y mujeres sienten y expresan ciertas emociones de manera diferente.
- Conocer la relación entre respuesta sexual y estrés.

«El pene no obedece la orden de su dueño... Debe decirse que tiene mente propia.»

LEONARDO DA VINCI

DESARROLLO SEXUAL

Durante el desarrollo de los mamíferos, las hormonas liberadas antes del nacimiento y después de éste regulan la aparición de conductas sexuales diferenciadas en machos y hembras. A lo largo de este apartado se explicarán las bases del desarrollo sexual, para lo cual se comenzará con los mecanismos genéticos subyacentes y se finalizará con las bases hormonales de la diferenciación sexual del ser humano.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) de todas las células somáticas se encuentra organizado en 46 cromosomas, 23 procedentes del padre y 23 procedentes de la madre. Las células sexuales o gametos (espermatozoides y óvulos) contienen únicamente un par de los cromosomas (es decir, 23 cro-

mosomas en total). La determinación del sexo genotípico está dada por los cromosomas sexuales (gonosomas): el genotipo femenino es denotado por el par cromosómico XX y el masculino, por el par cromosómico XY. En la unión de un espermatozoide con el óvulo se comparten los 23 cromosomas del gameto masculino con los 23 cromosomas del gameto femenino. El óvulo fecundado contiene el genoma haploide (una dotación cromosómica) de cada gameto (pronúcleo masculino y pronúcleo femenino). Los pronúcleos se asocian formando un núcleo diploide (doble dotación cromosómica).

En los seres humanos, los órganos reproductores (Fig. 22-1) se pueden dividir en tres tipos:

- Gónadas: testículos (hombre) y ovarios (mujer).
- Órganos sexuales internos: epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y próstata (hombre), y útero, parte superior de la vagina y trompas de Falopio (mujer).
- Órganos sexuales externos: glande, tallo del pene y escroto (hombre), y clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores (mujer).

En las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las *gónadas* son estructuralmente iguales en ambos sexos. En ausencia de señales en el medio, la gónada indiferenciada se diferenciará en ovarios. Si está presente el cromosoma Y, se secretará una proteína denominada factor determinante de los testículos (TDF), ya que en el brazo corto de dicho cromosoma se localiza el gen *SRY*, cuya expresión da lugar a la síntesis de TDF. El TDF promueve la diferenciación de las gónadas indiferenciadas en testículos (v. Material web. Contenido complementario. Síndrome de Turner).

Aproximadamente a las 6 semanas de gestación, los precursores de los órganos sexuales internos están indiferenciados:

- El conducto mesonéfrico o conducto de Wolff, cuyo desarrollo generará los órganos sexuales internos masculinos.
- El conducto paramesonéfrico o conducto de Müller, cuyo desarrollo dará lugar a los órganos sexuales internos femeninos.

En los testículos, las células de Leydig producen testosterona, hormona esteroidea que promueve el crecimiento del conducto de Wolff como epidídimo, conducto deferente y próstata. Al mismo tiempo, las células testiculares de Sertoli producen una hormona peptídica, la hormona antimulleriana (AMH), que promueve la regresión del conducto de Müller. En las mujeres, como las células tecales y granulares de los ovarios no producen ni testosterona ni AMH, el conducto de Wolff tiende a la regresión de manera natural, y el conducto de Müller se desarrolla en forma de oviducto, útero y parte interna de la vagina (Fig. 22-2). La diferenciación del conducto de Wolff es ciertamente compleja, ya que en ambos sexos sirve como conducto urinario.

El desarrollo de los órganos sexuales externos se genera a partir de la diferenciación del tubérculo genital, eminencia situada ante la cloaca del embrión (Fig. 22-2). En respuesta a las hormonas testiculares, en el tubérculo o eminencia genital se distinguen glande, tallo del pene y escroto. En ausencia de estos estímulos hormonales, se distinguen clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores. En el tubérculo genital externo, la enzima 5α-reductasa convierte la testosterona secretada por las células de Leydig en 5α-dihidrotestosterona (DHT) (Fig. 22-3). La DHT activa los receptores para los andrógenos y genera la diferenciación del tubérculo genital como órganos sexuales externos masculinos (v. Material web. Contenido complementario. Alteraciones de los órganos sexuales externos).

A lo largo de la pubertad, las gónadas liberan esteroides gonadales (estradiol y testosterona), que son los principales responsables de los cambios de los caracteres sexuales secundarios que tienen lugar durante la maduración sexual del individuo. El estradiol y la testosterona detienen el crecimiento óseo. Concretamente, el estradiol induce el crecimiento de la mucosa uterina, la maduración de los genitales femeninos, el crecimiento de los pechos y cambios en la disposición del tejido adiposo. La testosterona, por su parte, estimula el crecimiento del tejido muscular, el crecimiento del pelo, la maduración de los genitales masculinos y el cambio tonal de la voz. La testosterona también provoca cambios en la línea capilar de la cabeza.

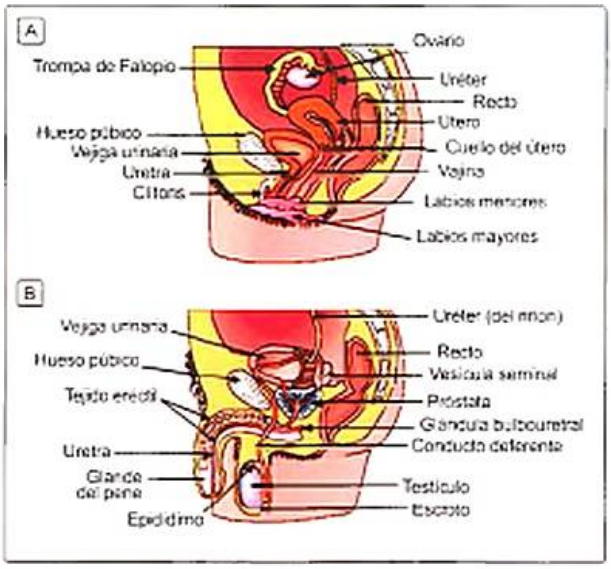


Figura 22-1. A] Anatomía del aparato reproductor de la mujer. B] Anatomía del aparato reproductor del hombre.

Los órganos reproductores se diferencian mediante diversos mecanismos genéticos y hormonales. Con la expresión del gen *SRY*, las gónadas indiferenciadas dan lugar a la aparición de los testículos, los cuales secretan testosterona y AMH con el fin de estimular e inhibir los conductos de Wolff y Müller, respectivamente. Asimismo, la secreción de la enzima 5α-reductasa permite la transformación de testosterona en DHT, hormona que diferencia el tubérculo genital hacia órganos sexuales externos masculinos. En ausencia de estas señales, las gónadas se diferenciarían como ovarios y los órganos sexuales internos y externos serían de tipología femenina.

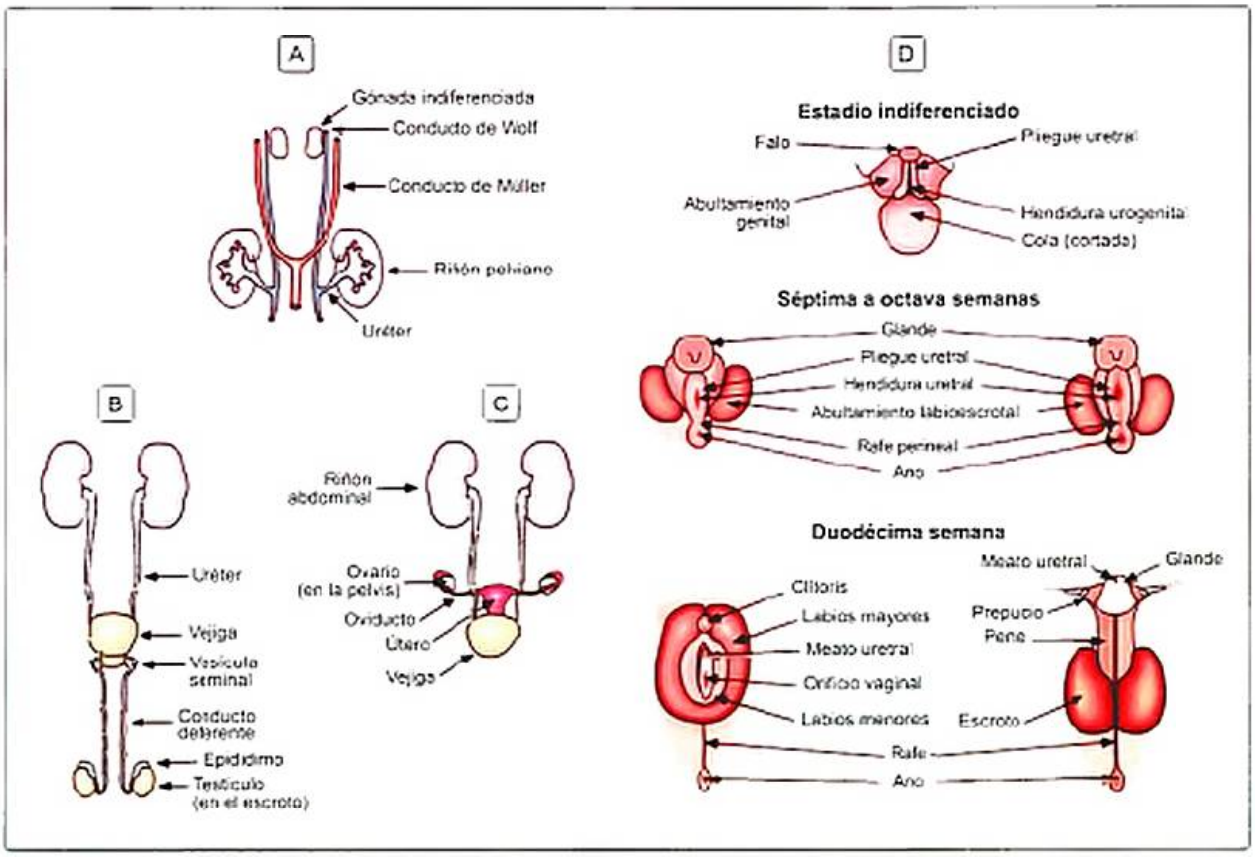


Figura 22-2. Diferenciación de los órganos sexuales internos y externos. **A)** Precursores de los órganos sexuales internos indiferenciados. **B)** Regresión del conducto de Müller y desarrollo del conducto de Wolff en los hombres. **C)** Regresión del conducto de Wolff y diferenciación del conducto de Müller en el oviducto, el útero y la parte interna de la vagina, en las mujeres. **D)** Formación de los órganos sexuales externos, en hombres y en mujeres.

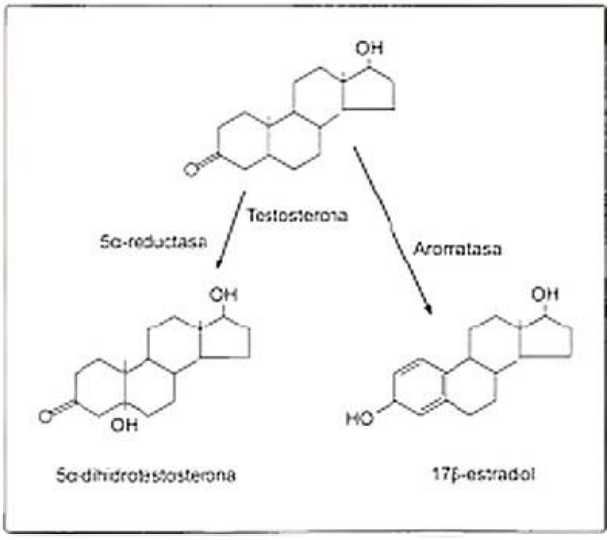


Figura 22-3. La hormona esteroidea testosterona es una prohormona de la dihidrotestosterona y del estradiol: la testosterona, mediante la enzima 5α-reductasa, se puede convertir en 5α-dihidrotestosterona. Asimismo, la testosterona, por un proceso de aromatización (catalizado por la enzima aromatasa), se puede convertir en 17β-estradiol.

EFECTOS HORMONALES SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL

Como se verá a lo largo de diferentes apartados de este capítulo, hay conductas y procesos cognitivos sexualmente dimorfos en muchas especies (incluyendo el ser humano): la conducta parental, la agresividad y la territorialidad, la regulación de la ingesta y el peso corporal, las conductas sociales, el aprendizaje y la memoria, etc. Estas diferencias fisiológicas, conductuales y cognitivas entre machos y hembras resultan, como mínimo en parte, de la diferenciación sexual del sistema nervioso central llevada a cabo por los esteroides sexuales. La liberación por parte de las gónadas (ovarios y testículos) queda bajo el control del hipotálamo. Las células hipotalámicas liberan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta hormona circula por el sistema porta-hipotálamo-hipofisiario hasta llegar a la región anterior de la hipófisis (adenohipófisis). En la hipófisis se une a receptores ubicados en células endocrinas y estimula que éstas liberen al torrente sanguíneo las hormonas gonadotrópicas: hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La FSH y la LH llegan por el torrente sanguíneo a las gónadas (testículos y ovarios), estimulando la secreción de las hormonas sexuales (principalmente, testosterona y estradiol). Además, la corteza

de la glándula suprarrenal produce también hormonas sexuales. Otras hormonas son las secretadas por la hipófisis posterior (neurohipófisis): la oxitocina y la vasopresina.

Progestágenos, andrógenos y estrógenos

En los mamíferos, las hormonas esteroideas (v. Material web. Contenido complementario. Estructura química de las hormonas esteroideas) proceden, habitualmente, de las gónadas y de las glándulas suprarrenales. En respuesta a diferentes hormonas peptídicas de la adenohipófisis, en la glándula suprarrenal y en las gónadas, el colesterol es transformado en la hormona esteroidea pregnenolona. Ésta será la precursora de la progesterona (hormona esteroidea precursora del resto de los esteroides).

Los andrógenos son las hormonas sexuales de acción masculinizante secretadas por la corteza de la glándula suprarrenal, por los testículos y, en una pequeña cantidad, por los ovarios. La testosterona, la androstenediona, la 5α-dihidrotestosterona y la 5β-dihidrotestosterona son andrógenos de gran importancia en el desarrollo sexual de los mamíferos macho. Estas hormonas están producidas por las células testiculares de Leydig. Ya se ha mencionado el papel de los andrógenos en el desarrollo de los órganos sexuales y de los caracteres sexuales secundarios. No obstante, estas hormonas esteroideas también participan en la espermatogénesis, en el metabolismo respiratorio y anabólico, en las características morfológicas corporales y en las dimensiones de diferentes órganos (como el hígado, el corazón o los riñones). Asimismo, la testosterona aromatizada en estradiol tiene un papel muy importante en la diferenciación masculina de estructuras cerebrales como el hipotálamo, como se analizará más adelante.

Todos los estrógenos provienen de los andrógenos: diferentes enzimas ováricas convierten la testosterona y la androstenediona en estrógenos, mediante un proceso denominado aromatización. Los estrógenos son secretados, sobre todo, en el ovario, los testículos, la corteza suprarrenal y la unidad feto-placentaria. Los andrógenos se producen en los ovarios y son convertidos de manera inmediata en estrógenos. No obstante, algunos andrógenos pueden pasar a la circulación sanguínea sin haberse aromatizado. Las células tecales de los ovarios producen andrógenos a partir de progestágenos. El flujo sanguíneo del ovario mueve los andrógenos producidos por las células granulares intersticiales. En estas células, los andrógenos son convertidos en estrógenos.

La corteza suprarrenal también produce esteroides sexuales. Estructuralmente, estas hormonas son muy parecidas a los otros esteroides suprarrenales, como los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

> Las hormonas sexuales son esteroides secretados por las gónadas, y también por la corteza de la glándula suprarrenal.

Oxitocina y vasopresina

Se ha podido comprobar que la oxitocina (liberada por la neurohipófisis) tiene un papel regulador sobre la conducta sexual y parental de los mamíferos, actuando en el cerebro (fundamentalmente sobre el hipotálamo ventromedial, la amígdala y el *septum*) para potenciar la inducción del deseo sexual, entre otros factores ligados a la reproducción y a los vínculos entre los individuos. Esta hormona durante las relaciones sexuales interviene en las contracciones uterinas que facilitan la fertilización del óvulo al impulsar a los espermatozoides hacia las trompas de Falopio. También participa en los mecanismos de erección del pene y en la eyaculación. La oxitocina participa en el parto, al regular la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas. Asimismo, produce la eyección de la leche materna durante la lactancia y se encuentra implicada en el desarrollo de la conducta maternal. Se trata de una hormona que recientemente se ha relacionado con la génesis de vínculos sociales y afectivos entre las personas y el amor romántico. No obstante, es necesario tener presente que muchos estudios se han llevado a cabo en modelos animales y que en el ser humano la gran importancia de la corteza para la génesis de las relaciones sociales y afectivas puede tener un papel explicativo mucho mayor para dichos aspectos harto complejos (v. cap. 26).

> La administración intracerebral de oxitocina en hembras de diferentes especies de animales induce la conducta maternal hacia crías adoptivas, mientras que la administración de fármacos bloqueadores de sus receptores elimina la iniciación de la conducta maternal después del parto.

Por su parte, la vasopresina (además de participar en la regulación de la producción de orina y en la presión sanguínea) interviene en las conductas sexuales relacionadas con el establecimiento de jerarquías de dominancia social y en la génesis del apego y de los vínculos de pareja. En el capítulo 26 se profundizará sobre el papel de estas dos hormonas en la cognición social.

> La vasopresina y la oxitocina son dos hormonas secretadas por la neurohipófisis e implicadas en la conducta sexual, parental y en diferentes aspectos de la cognición social.

Feromonas y órgano vomeronasal

Otro aspecto muy interesante de la conducta sexual es el de las feromonas. En el cine este tema se ha abordado en numerosas ocasiones. Recientemente, por ejemplo, en la cinta de Steven Soderbergh (*Contagion*, Linus Caldwell (personaje interpretado por Matt Damon) utiliza una potente loción de feromonas para seducir a la secretaria personal (Ellen Barkin) del despiadado dueño de un hotel casino, Willy Bank (Al Pacino).

El concepto de feromona fue creado en 1959 por M. Luscher y P. Karlson para designar los mensajes químicos que afectan generalmente al desarrollo, la reproducción y el comportamiento. Las feromonas son moléculas no volátiles secretadas por glándulas epiteliales especializadas que proporcionan señales entre machos y hembras de numerosas especies (v. Material web. Contenido complementario. Experimentos con ratas hembra). Estas sustancias desarrollan diversas funciones sociales, por ejemplo, la comunicación en-

tre madres y crías, la demarcación del territorio o la atracción entre individuos.

En modelos animales se ha comprobado que las feromonas son detectadas por receptores sensoriales ubicados en el órgano vomeronasal, cuyos axones hacen la primera sinapsis en el bulbo olfatorio accesorio. Del bulbo olfatorio accesorio se proyectan hacia los núcleos cortical y medial de la amígdala. De este último núcleo se proyectan hacia el núcleo del lecho de la estría terminal, el área preóptica, el hipotálamo anterior y el hipotálamo ventromedial.

¿Afectan las feromonas a los seres humanos? En 1989 se hizo un experimento que tenía como escenario la sala de espera de una consulta odontológica. La experiencia consistió en aplicar una sustancia hormonal masculina, el androstenol (que normalmente se halla diluido en el sudor axilar de los hombres), sobre una silla de la misma sala de espera. Para establecer un control de la situación experimental, se cambió sistemáticamente la posición de la silla, con lo que se evitaron preferencias por su posición ocupada en el espacio concreto de la consulta. Se observó que la mayoría de las mujeres escogían para sentarse la silla que contenía el androstenol.

Algunos estudios han descrito que las mujeres que pasan más tiempo juntas tienen más probabilidad de menstruar al mismo tiempo. Por ejemplo, en 1971, McClintock describió que las mujeres que dormían en la misma habitación en una residencia universitaria tenían sincronizados sus ciclos menstruales. En 1998, Stern y McClintock vieron que la aplicación de sudor de otras mujeres con una tira en la base de la nariz de voluntarias alteraba el ciclo menstrual de éstas últimas para sincronizarse con las primeras.

Diferentes estudios de neuroimagen han mostrado que la administración de sustancias estrogénicas y androgénicas a hombres y mujeres heterosexuales genera un patrón diferencial de activación hipotalámica. Ambos tipos de compuestos provocan, tanto en mujeres como en hombres, la misma experiencia olfatoria (si se trata de un estímulo agradable o desagradable, la intensidad del olor, las sensaciones olfativas que genera, etc.). No obstante, los andrógenos inducen una activación en el hipotálamo anterior sólo en mujeres, y los estrógenos, una activación del hipotálamo posterior en hombres. De forma añadida, no existen evidencias experimentales que sugieran una activación diferencial en otras regiones de procesamiento de la información olfativa (p. ej., la corteza piriforme) en hombres y mujeres, ni tampoco que olores neutrales desde el punto de vista sexual (que no sean ni sustancias androgénicas ni estrogénicas) induzcan el patrón hipotalámico de activación diferencial en función del género de los individuos.

> Se pensaba que los seres humanos no tenían órgano vomeronasal, pero actualmente se ha podido comprobar que éste está presente en el sistema olfativo humano. Sin embargo, no hay evidencias claras sobre el papel y la funcionalidad exacta de este órgano en la conducta sexual.

Diferenciación sexual del sistema nervioso

Como se verá en apartados posteriores, el cerebro de la mujer no es igual al cerebro del hombre. Algunas de las estructuras nerviosas sexualmente dimorfas se aglutinan en el hipotálamo anterior, en torno al tercer ventrículo (v. Material web, Contenido complementario. Estructuras del sistema nervioso sexualmente dimórficas).

En modelos animales se ha podido comprobar que algunas de las conductas sexualmente dimorfas requieren la acción organizadora de las hormonas gonadales durante el desarrollo, y su acción activadora durante la edad adulta (v. Material web, Contenido complementario. Experimento de Pfeiffer). Los efectos de los esteroides gonadales sobre el sistema nervioso y la conducta se llevan a cabo durante periodos críticos, en los que hay máxima susceptibilidad por la acción de estas hormonas sobre diferentes tipos celulares involucrados en el control de las conductas sexualmente dimorfas (diferentes en machos y hembras). Uno de estos periodos críticos es el perinatal.

La metabolización de la testosterona hacia estradiol es una condición necesaria para la masculinización del cerebro (fig. 22-4). Asimismo, parece que en ausencia de estos esteroides sexuales, la diferenciación del cerebro es femenina (v. Material web, Contenido complementario. Exposición a los

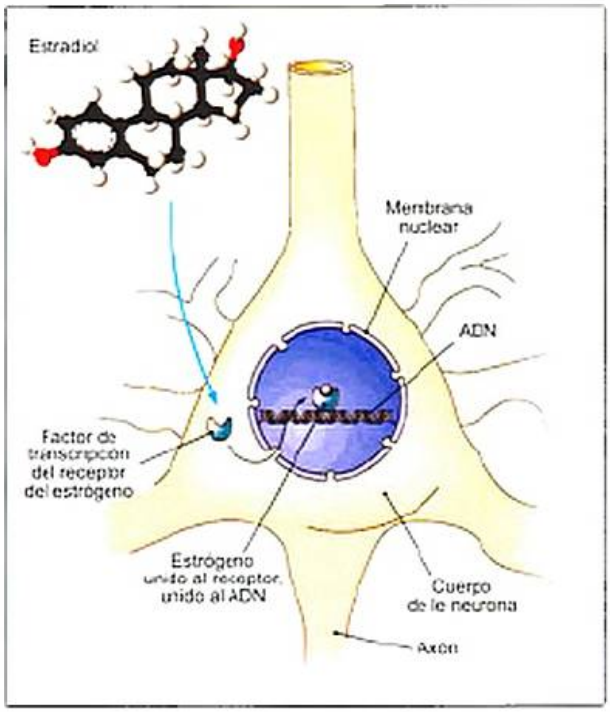


Figura 22-4. La testosterona (un andrógeno) se puede convertir en estradiol (un estrógeno) mediante un proceso denominado aromatización. La testosterona puede atravesar la membrana neuronal y aromatizarse, permitiendo que el estradiol (resultado de la actividad enzimática de la aromatasa) tenga efectos sobre el sistema nervioso. El estradiol puede actuar de manera directa sobre la sinapsis neuronal, alterando la síntesis, la liberación o la recaptación de un neurotransmisor determinado, para modificar la permeabilidad de la membrana de la neurona postsináptica. Este esteroide también puede actuar de manera indirecta, atravesando la membrana de una célula y uniéndose a un receptor intracelular, para formar un complejo hormona-receptor. Este complejo puede llegar al núcleo de la célula y unirse a moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), con lo que se activa la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para sintetizar proteínas y cambiar las respuestas de la célula.

esteroides testiculares durante el desarrollo). Durante el embarazo, las gónadas y la placenta liberan gran cantidad de estrógenos a la sangre. Asimismo, justo después del nacimiento, los niveles de estrógenos en el plasma son bastante elevados. El estradiol también ejerce efectos sobre las características morfológicas neuronales. Durante el desarrollo, este esteroide sexual aumenta el crecimiento neurítico y la ramificación de las dendritas. Se ha podido comprobar que los estrógenos estimulan el crecimiento neurítico en explantes (fragmentos de tejido vivo que se plantan en un medio de cultivo) hipotalámicos de crías de ratón. Este efecto es requerido por el crecimiento de axones de neuronas que responden a los estrógenos. En la edad adulta, el estradiol puede actuar como factor de crecimiento, estimulando el aumento del tamaño somático y nuclear de las neuronas y modificando la cantidad de sinapsis establecidas, así como la densidad de espinas dendríticas en algunas regiones del encéfalo (Recuadro 22-1).

Recuadro 22-1. Efecto del estradiol sobre las espinas dendríticas

En 1990, E. Gould, C. Woolley y B. McEwen, de la Universidad Rockefeller, describieron fluctuaciones en el número de espinas dendríticas (Fig. 22-5) durante los 5 días del estro en las neuronas hipocampales. Además, estos investigadores vieron que parecía que las nuevas espinas tenían más receptores glutamatérgicos del tipo NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Este hecho explicaría por qué el estradiol puede aumentar los mecanismos de plasticidad a largo plazo en el hipocampo. Otras investigaciones de D. Murphy, M. Segal et al., del Instituto Weizmann de Israel, han sugerido la idea de que el efecto directo del estradiol en el hipocampo se lleva a cabo para deprimir la inhibición sináptica, ya que este esteroide gonadal induce a las interneuronas Gaba-érgicas a producir menos neurotransmisores.

¡ Ciertas conductas sexualmente dimorfas requieren la acción organizadora de las hormonas gonadales durante el desarrollo, y su acción activadora durante la edad adulta.

RESPUESTA SEXUAL Y ESTRÉS

Podría comenzarse este apartado analizando la letra desinhibida, descocada y un tanto socarrona del recuerdo *El sexo (que me hace feliz)* del grupo Sopa de Cabra publicado en 1989 e interpretado en el programa televisivo *Plástic*, que sacó los colores a más de un representante de TVE en su momento. Hablar de sexo no resulta fácil (aunque sí atractivo y, quizá, provocador) y, menos aun, hablar del efecto del estrés sobre la conducta sexual.

En los seres humanos, el control de la respuesta sexual proviene en parte de la corteza cerebral, pero es la médula espinal la encargada de coordinar esta actividad cerebral con la información sensorial que proviene de los genitales (Fig. 22-6). De esta forma, los receptores sensoriales del pene y del clítoris (también denominados mecanorreceptores) envían sus proyecciones hacia la médula espinal, para llegar, finalmente, al cerebro. Hoy se sabe que la erección (tanto del clítoris como del pene) está controlada principalmente por los terminales del sistema nervioso parasimpático. En la región sacra de la médula espinal, las neuronas parasimpáticas se pueden activar directamente gracias a los axones de los mecanorreceptores de los genitales y a los axones descendentes del cerebro (con lo cual el hombre puede tener una erección tanto tocando sus genitales como pensando en un estímulo que realmente sea atractivo para él). El incremento de volumen y la erección del pene y del clítoris dependen del flujo sanguíneo. El sistema parasimpático estimula la liberación de acetilcolina, un polipéptido intestinal vasoactivo, y óxido nítrico directamente a los tejidos eréctiles (v. Material web Contenido complementario. Sildenafilo y disfunción eréctil). Durante la cópula, el sistema parasimpático también estimula la liberación de sustancias lubricantes de las paredes vaginales (glándulas de Bartolino en la mujer) y de la glándula bulbouretral (en el hombre). Cuando la estimulación sexual es lo bastante intensa, las neuronas descendentes del cerebro y los terminales procedentes del pene y del clítoris activan las neuronas simpáticas ubicadas en los segmentos lumbar y torácico de la médula espinal. En el hombre, los terminales eferentes simpáticos desencadenan los procesos de emisión y eyaculación del semen, y en las mujeres, la activación simpática genera (a lo largo del orgasmo) fuertes contracciones musculares, dilatación del conducto cervical y un aumento de la motilidad del útero y de las trompas de Falopio, lo que facilita el transporte de los espermatozoides hacia el óvulo. ¿Qué sucede con la información que procede del cerebro? La información descendente que proviene del encéfalo llega hasta la médula espinal y puede modificar la integración que se realiza a este nivel de la información sensorial con la respuesta autónoma.

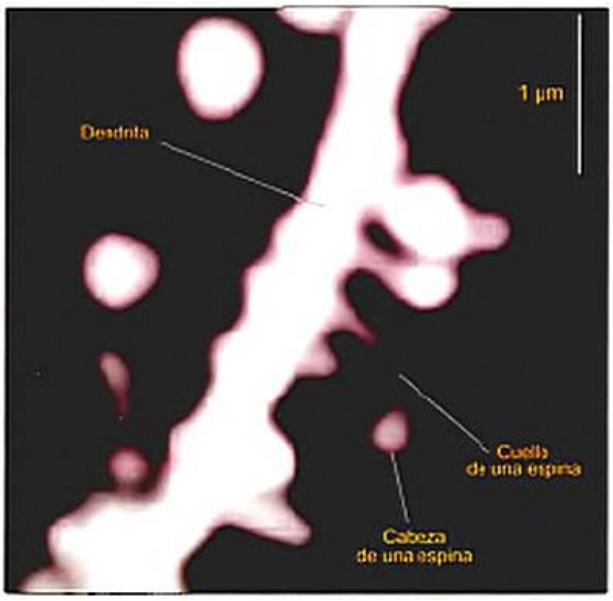


Figura 22-5. Dendrita con espinas.

Diferentes estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen han intentado descubrir las áreas cerebrales cuya actividad está relacionada con la experimentación de excitación

sexual por parte de los participantes en dichos estudios. Hoy por hoy existe muy poca información sobre los mecanismos neurales específicos subyacentes a las sensaciones y las percepciones del clímax sexual en seres humanos. No obstante, en algunos modelos animales, como es el caso de la rata, se cuenta hoy en día con muchos datos sobre las bases neurales de la conducta sexual. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la información procedente del bulbo olfatorio, el órgano vomeronasal y el sistema somatosensorial induce la actividad de las dos regiones hipotalámicas cardinales en el control de la conducta sexual: el hipotálamo ventromedial (en las hembras) y el área preóptica medial (en los machos). La lesión de estas estructuras suprime la conducta sexual, mientras que el apareamiento induce la expresión de la proteína Fos en estas regiones (v. Material web, Contenido complementario, Mecanismos neurales de la conducta sexual en modelos animales).

Como se ha explicado en el capítulo 3, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) son antagónicas, es decir, no pueden estar activadas al mismo tiempo. O se activa una o se activa la otra. En una situación de estrés agudo, el sistema nervioso simpático se activa. Imagínese la siguiente situación. Israel y Neus llevan saliendo unas semanas. Hoy, sábado, han salido a cenar y después de una romántica velada colmada de sutiles insinuaciones sensuales, deciden ir a la casa de Israel que, casualmente, se encuentra sólo a dos manzanas de la puerta del restaurante. Dentro de casa, como por arte de magia, el desenfreno sexual los conduce en un abrir y cerrar de ojos al dormitorio donde se postran, con la mitad de la ropa puesta y la otra mitad perdida por el pasillo, sobre la cama. Comienzan con gran exaltación y frenesí a tener relaciones sexuales. Tal es su entusiasmo por la labor que consiguen, que la estantería que queda cerca del cabecero de la cama se precipita al suelo, produciendo un ruido repentino y ensordecedor. Ambos pierden súbitamente su excitación sexual: el sistema simpático se activa y el parasimpático se inhibe por la caída de la estantería. En algunos animales, el estrés –en lugar de inhibir la erección– la estimula. Esto ocurre, por ejemplo, en el caso de la hiena manchada (*Crocuta crocuta*) (Fig. 22-7). Las hembras de esta especie presentan un clítoris muy desarrollado, de tal forma que cuando experimentan una erección clitorídea parece que se trate de un pene erecto de un macho. Estas hembras tienen una erección para mostrar subordinación social a otro animal que está por encima en la jerarquía establecida (recuérdese que en una emoción hay diferentes componentes, algunos de los cuales sirven como vehículo de comunicación entre los individuos de una misma especie o, incluso, de especies diferentes).

¿Qué ocurre con las hormonas? Como se ha mencionado, en condiciones normales, las células hipotalámicas liberan GnRH. Esta estimula la secreción en el torrente circulatorio, por parte de la adenohipófisis, de la LH y de la FSH. La LH y la FSH provocarán que las gónadas sexuales (testículos y ovarios) segreguen las hormonas sexuales. ¿Qué pasaría si se redujera su presencia en el organismo? Cuando aparece un agente estresante, disminuye la concentración de GnRH y, por consiguiente, los niveles de FSH y LH se ven reducidos, lo que implica una menor liberación de testosterona y estradiol por parte de las gónadas.

Supóngase que una persona está trabajando en una empresa en la que las revisiones médicas son obligatorias. Una de las pruebas consiste en llevar a cabo un análisis de orina. Si la persona tuviera que orinar en un pequeño bote, delante de todo el cuadro médico que realiza la exploración, es seguro que –al analizar las hormonas sexuales a partir de la orina– los niveles estarían por los suelos. Afortunadamente, hoy en día las muestras de orina pueden producirse en la intimidad de la casa, en un cómodo dispositivo preparado para tal menester. No obstante, hace unos años deportistas, militares y adictos a las sustancias de abuso eran obligados a orinar en presencia de otras personas para controlar la naturaleza de las muestras.

En una situación de estrés, se liberan unas sustancias denominadas opiáceos endógenos. Estas sustancias pueden inhibir la producción de GnRH y, por ende, afectar a los niveles de hormonas sexuales circundantes. ¿Qué son exactamente los opiáceos endógenos? Se lo explicará efectuando un viaje en el tiempo al anfiteatro de los Flavios en la Roma imperial, al célebre Coliseo. Este espacio arquitectónico, comenzado por Vespasiano y concluido por Domiciano, constituía el alma de recreo y esparcimiento de la urbe romana. En él se ofrecían las luchas de gladiadores y demás entretenimientos públicos, sobre todo sangrientas escenas circenses (Fig. 22-8). Se invita al lector a que intente recordar el film *Gladiator* de Ridley Scott, concretamente, una escena en la que un grupo de esclavos espera detrás de una desvencijada compuerta de madera su salida a la arena del anfiteatro. A través de las irregulares aberturas de la madera es posible entrever tenues resquicios de luz y escuchar el griterío de la multitud que se desgañita ante la presencia de unos gladiadores que se encuentran ya fuera, esperando la salida de este grupo de prisioneros. Éstos no saben qué es lo que se van a encontrar en la arena. Magistralmente, la cámara es capaz de capturar el estremecimiento y la agitación anticipatoria a la situación que muestran los esclavos, uno de los cuales, entre sollozos entrecortados y una respiración profunda e irregular, se orina encima. Imagínese a un prisionero de guerra que ha sido adiestrado de forma expresa para el espectáculo. Tiene ante él 40.000 espectadores sentados y 5.000 de pie. Sabe que si vence en la contienda podrá preservar la vida, pero si pierde quedará a merced del humor del público, que decidirá a su antojo si concede el perdón o la condena. Los músculos de este prisionero tienen que funcionar perfectamente y deberán poder resistir un elevado ritmo de trabajo durante cierto tiempo. Para ello necesitan abastecerse de energía de forma inmediata; por lo tanto, su cuerpo comienza a movilizar la glucosa de forma rápida y a llevarla a los músculos críticos a la mayor brevedad posible. Asimismo, se incrementa el ritmo cardíaco, la presión sanguínea aumenta y la tasa respiratoria se modifica para optimizar el trasporte del oxígeno y de los nutrientes con mayor efectividad. La digestión se detiene y los sentidos se agudizan. El estado de activación y de alerta es pasmoso. Comenzada la lucha, parece que

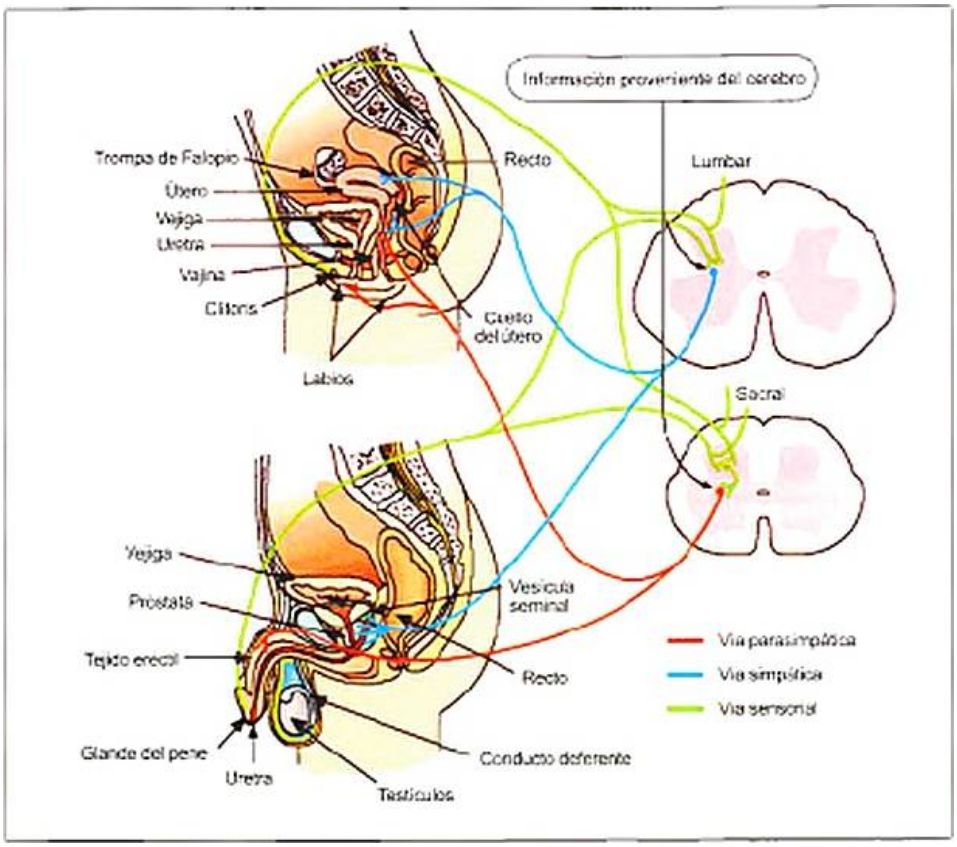


Figura 22-6. Los genitales externos, sobre todo el clítoris y el glande del pene, se encuentran densamente enervados por mecanorreceptores. La adecuada estimulación de estos órganos puede producir erección. El pene y el clítoris son los órganos eréctiles masculino y femenino, respectivamente, y se hallan formados por dos cuerpos cavernosos rodeados de una mucosa.

los movimientos se van sucediendo casi de forma automática con una gran precisión y contundencia. De repente, el prisionero es herido fuertemente en el brazo y, a pesar de que la sangre le brota a borbotones, no siente el más mínimo dolor; parece como si la percepción del dolor haya quedado embotada. Sigue concentrado en las reacciones de su oponente, sin apartar sus sentidos de los mandobles de su arma. Su volumen de sangre disminuye peligrosamente debido a la hemorragia producida, hecho que puede poner en riesgo la capacidad de suministrar glucosa y oxígeno a los músculos y al cerebro de una forma eficiente. No obstante, su cerebro envía un mensaje a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y la sangre pueda reabsorber el agua. Finalmente, logra vencer en la disputa. A pesar de que la herida ha sido aparatosa y de difícil pronóstico, consigue sanar por completo. Esto

Figura 22-7. Hiena Manchada *(Crocuta crocuta)* en el Parque Nacional de Amboseli.

Figura 22-8. *Pollice Verso*, del pintor y escultor francés Jean-León Gérôme (1872). La obra ilusta el final de un combate entre gladiadores. En este caso, el público muestra su pulgar hacia abajo, en contra del gladiador vencido en la contienda. Este ejemplo sirve para ilustrar una situación extremadamente estresante, dado que se da una lucha a vida o muerte, lo que exige una adaptación fisiológica inmediata para que el gladiador pueda enfrentarse a su oponente al máximo de sus posibilidades y, de esta forma, vencer en el combate. En esta respuesta se activa un complejo de sistemas fisiológicos diseñados y perfectamente ajustados para bregar contra una emergencia física a corto plazo.

no es de extrañar, teniendo presente que algunos de los componentes de su sistema inmunitario se empezaron a ver reforzados a partir de los primeros minutos de la batalla.

Se trata de una situación extremadamente estresante: la lucha a vida o muerte ha exigido una adaptación fisiológica inmediata para permitir al gladiador enfrentar a su oponente al máximo de sus posibilidades y, de esta forma, vencer en el combate. La respuesta ha sido adaptativa, dado que se ha activado un complejo de sistemas fisiológicos diseñados y perfectamente ajustados para enfrentarse a una emergencia física a corto plazo, en este caso la lucha por la vida o la muerte en la arena del Coliseo. No sólo ha posibilitado que el gladiador contara con un estado físico óptimo para la batalla, sino que también ha facilitado su recuperación posterior. En una situación aguda como la vivida por el gladiador en el Coliseo, la energía se moviliza de forma rápida desde las localizaciones donde se encuentra almacenada hasta los músculos, a fin de brindar a éstos –de forma inmediata– la energía necesaria. Asimismo, se evita que la energía se siga almacenando. También aumenta la tasa respiratoria, se aceleran los latidos del corazón y aumenta la presión sanguínea, para posibilitar un trasporte del oxígeno y de los nutrientes con gran celeridad. De igual forma, los sentidos del gladiador se agudizan, mejorando la atención y la capacidad para almacenar la información. Ante una emergencia como esta lucha a vida o muerte, todos aquellos procesos que supongan un gasto energético innecesario se suprimen; por este motivo, la digestión del gladiador queda paralizada. Si la situación de estrés se mantuviera en el tiempo, los efectos que ésta tendría en el organismo quedarían explicitados de forma clara en una disminución de la actividad reproductora, en el cese del crecimiento y en la supresión del sistema inmunitario entre otras.

A pesar de que la respuesta de estrés en el caso del gladiador ha sido adaptativa, lo que ha de quedar claro de antemano es que si esta respuesta se activa de manera crónica o si no puede desactivarse de la forma apropiada cuando desaparece el agente estresante, puede posicionar a la persona en un complicado escenario en el que le resultará difícil evitar algunos problemas serios de salud.

En esta situación imaginaria, como se dijo, el gladiador sufrió una fuerte herida en el brazo pero, a pesar de que la sangre le brotaba a borbotones, no sentía el más mínimo dolor. Era como si la percepción del dolor hubiera quedado embotada, lo que le permitía estar sólo concentrado en las reacciones de su oponente, sin apartar sus sentidos de los mandobles de su arma. Tal como se ha señalado anteriormente, durante la respuesta de estrés se liberan opiáceos endógenos. Estas sustancias presentan una estructura química muy parecida a la de opiáceos como la morfina. Dentro de los opiáceos endógenos, se distinguen a grandes rasgos tres grupos: péptidos derivados de la proencefalina (encefalinas), péptidos derivados de la proopiomelanocortina (endorfinas) y péptidos derivados de la prodinorfina (dinorfinas). En el cerebro las neuronas que sintetizan endorfinas se localizan en el hipotálamo y envían sus largas proyecciones a una región denominada sustancia gris periacueductal. Esta región es crítica para modular la información nociceptiva y para producir analgesia. A lo largo de la década de 1970 y principios de la década siguiente se comprobaron experimentalmente los efectos que el estrés tenía sobre la percepción del dolor. En los trabajos iniciales se puso de manifiesto que la exposición a descargas eléctricas de las que el individuo no tenía control elevaba el umbral del dolor (era necesario aumentar la intensidad de la descarga para experimentar dolor) y que este efecto podía ser parcialmente bloqueado por naloxona (una sustancia que bloquea los receptores para opiáceos en el sistema nervioso). Posteriormente, otros trabajos profundizaron en esta relación y mostraron que el control que el individuo tiene sobre el agente estresante puede ser uno de los factores principales para que se produzca la analgesia inducida por estrés (si no hay control de la situación, se produce analgesia); asimismo, también se ha podido comprobar que el efecto de la analgesia puede disminuir al aparecer el agente estresante de forma repetida. Algunos trabajos recientes ponen de manifiesto la existencia de otros mecanismos paralelos no opiáceos que podrían participar en la analgesia inducida por estrés. Por ejemplo, hoy en día se sabe que la oxitocina bloquea la sensibilidad al dolor en las vías neurales que trasmiten la información nociceptiva al cerebro.

Los opiáceos endógenos se liberan en otras situaciones. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la acupuntura puede estimular la liberación de estas sustancias. Asimismo, cuando la persona hace deporte también se liberan. Seguramente el lector alguna vez haya ido al gimnasio a regañadientes dado que no le apetecía ni lo más mínimo subirse a una cinta mecánica para «sudar la gota gorda». Al salir por la puerta del gimnasio se reconforta a sí mismo y se muestra satisfecho por haberse –finalmente– decidido a ir, dado que ahora se encuentra muy bien, «con las pilas cargadas» para empezar una jornada laboral. Es muy adaptativo liberar opiáceos endógenos al hacer deporte, ya que éste implica el desgaste de ciertos tejidos, lo que produciría dolor. Para evitarlo, se liberan estas sustancias que «enganchan» a la persona con la actividad física. Debe recordarse que se ha dicho que esas sustancias se parecían a la morfina.

Si los opiáceos endógenos ayudan a bloquear la secreción de GnRH en el hipotálamo, ¿qué ocurre con las personas que hacen mucho deporte? Las personas que hacen mucho ejercicio presentan niveles más bajos de hormonas sexuales, lo que puede afectar a largo plazo a algunos aspectos de la función reproductora (movilidad en el esperma, alteraciones del ciclo menstrual, etc.). Supongamos que trabajamos para una empresa en el distrito 22@ de Barcelona. Al mediodía, antes de comer, nos calzamos las zapatillas deportivas y nos ponemos a correr por la Rambla de Poble Nou bajando hasta la playa y haciendo varios itinerarios paralelos al mar Mediterráneo. Regresamos al trabajo habiendo corrido unos 10 km. Si hiciéramos eso cada día aumentaría notablemente nuestro riesgo de descalcificación de los huesos, de disminución de la masa ósea y de problemas estructurales en la columna vertebral. Esto es así debido al importante papel que tienen las hormonas sexuales sobre el crecimiento y la recuperación ósea. Si se produce una disminución constante de sus niveles, no sólo puede verse afectada la respuesta sexual, sino también la capacidad para mantener en buenas condiciones el aparato esquelético.

Además de los opiáceos endógenos, en la respuesta de estrés también se puede liberar prolactina, lo que disminuye la sensibilidad de la hipófisis por la GnRH. Asimismo, se ha podido comprobar que los glucocorticoides bloquean la sensibilidad de la hipófisis a la GnRH y reducen la respuesta de las

gónadas sexuales a la LH, y que la secreción de CRH fomenta la inhibición de la GnRH. El resultado final es una disminución de la liberación de hormonas sexuales en la sangre.

El sistema endocrino de las hembras contiene una pequeña cantidad de hormonas masculinas, procedentes de las glándulas suprarrenales. En las células adiposas femeninas hay una enzima, la α-aromatasa, que convierte estas hormonas masculinas en estrógenos (hormonas femeninas). El estrés reduce el número de células adiposas y, por lo tanto, disminuyen las cantidades de α-aromatasa; con ello, se inhiben algunos aspectos del sistema reproductor femenino. El estrés inhibe los niveles de progesterona, con lo que se interrumpe la maduración de las paredes uterinas. Asimismo, puede aumentar el riesgo de fallos en la implantación del óvulo cuando éste se encuentra fecundado e, incluso, disminuir la probabilidad de que el embarazo se lleve a término, al alterar el riego sanguíneo fetal.

¡ En términos generales, puede afirmarse que el estrés puede alterar los ciclos reproductivos e influir negativamente sobre el deseo sexual.

CEREBROS MASCULINOS Y FEMENINOS: DEL TALENTO A LA COMBATIVIDAD

La noción más recurrente sobre las diferencias de género en las sociedades postecnológicas es que las diferencias cognitivas entre hombres y mujeres son nimias y probablemente despreciables. El asalto femenino a todas las esferas y cotas de la actividad profesional ha sido tan formidable que cuesta sustraerse a esa certidumbre. Se da por descontado un horizonte de igualdad estricta para ambos géneros en cualquier aptitud o tipo de actividad, y se transige tan sólo con el detalle «menor» de que quizás algunas variantes en las preferencias, intereses y aficiones puedan vincularse con las efusiones de hormonas sexuales. Esa asunción gravita, sin embargo, sobre un error estentóreo, edificado a su vez a partir de una simplificación de multitud de hallazgos sobre el particular. En realidad, las diferencias morfológicas, fisiológicas y de expresión afectiva y rendimiento cognitivo entre hombres y mujeres son prominentes, como suelen serlo, asimismo, en el resto de los mamíferos. Los distingos entre sexos afectan, además, a todos los sistemas y engranajes del organismo y dependen de mecanismos muy intrincados. Eso vale también para el cerebro, que es el órgano en el que se sustancian de manera preferente los habituales y no siempre benignos conflictos de género.

Lo anterior no impide subrayar que las conquistas femeninas en todas las modalidades y niveles de capacitación han sido apabullantes a lo largo de las últimas décadas y que los cambios sociales inducidos por el protagonismo del poder femenino han resultado no menos impactantes. Persisten, no obstante, algunos reductos profesionales menos propicios, aparentemente, para el aterrizaje y la consolidación de las mujeres. En las disciplinas científicas, por ejemplo, el progreso ha sido meteórico en términos globales: así, en Estados Unidos, mientras que en 1970 menos del 5 % de los doctorados en ciencias y medicina se otorgaban a mujeres, en 2006 ellas se llevaban el 51 % de los doctorados en biología, el 76 % de los de veterinaria, el 67 % de los de psicología y el 50 % de los de medicina. Son vuelcos radicales, y esas cifras –además– se quedan cortas en diversos lugares de Europa, puesto que el escenario ha virado hacia una ocupación femenina predominante, en esas áreas, con un desplazamiento casi total de los hombres (o una deserción apresurada). Existe, no obstante, una excepción muy evidente: en las disciplinas con un fuerte peso matemático o ingenieril el empuje femenino ha sido menor. En 2006 menos de una tercera parte de los doctorados en Estados Unidos fueron para ellas en esos ámbitos: 29,6 % en matemáticas, 21,3 % en ciencias de la computación, 24 % en físicas y 20,2 % en ingeniería. En consonancia con ello, según datos extraídos de las primeras 100 universidades de Estados Unidos, la ocupación femenina de los escalafones del profesorado permanente en esas disciplinas se mueve entre el 8,8 % en ingeniería mecánica y el 15,8 % en astronomía. Con respecto a las catedráticas, apenas si han alcanzado la cota del 10 %: 9,7 % en química, 7,1 % en matemáticas, 10,3 % en ciencias de la computación, 6,1 % en física, 7,3 % en ingeniería química, 7,1 % en ingeniería eléctrica, 7,3 % en ingeniería de caminos, 4,4 % en ingeniería mecánica y 8,7 % en económicas. El origen de esa discrepancia en la implantación profesional se ha debatido intensa y acaloradamente, con episodios tan notorios como la dimisión forzada, en 2006, como Presidente de la Universidad de Harvard, de Lawrence Summers, un economista de primera fila y director de la Asesoría Económica en las administraciones Clinton y Obama, por emitir opiniones políticamente incorrectas sobre el tema. En pleno centro del hiato cognitivo entre hombres y mujeres, en contextos competitivos, se ha situado el viejo dilema de la génesis preferentemente natural (sistemas nerviosos distintivos) frente a las razones de entorno diferenciador (la crianza sesgada o modulada socialmente en función de los roles esperables de género). En los próximos apartados se abordará el tema a partir de esa sutura irritante y todavía no clausurada, aunque se rastrearán otras vías de acceso.

CUERPOS MASCULINOS Y FEMENINOS: IMPREGNACIÓN Y MODULACIÓN HORMONAL

Nadie debate el origen de la espléndida diferenciación morfológica entre hombres y mujeres. Es decir, los contrastes entre el chasis masculino y el cuerpo femenino en el modelaje corporal de base, en los ornamentos externos más prototípicos, así como en el aspecto y la conformación de los genitales. Ahí no hay conflicto, a pesar de la complicación de los estadios intersexuales y del tuneo radical de carrocería que suelen demandar los transexuales a disgusto con el chasis femenino o masculino al que arribaron, espontáneamente, al madurar. Mediante cirugía correctora y reconstructora, complementada con tratamientos hormonales prolongados, pueden viajar desde un patrón corporal a otro, con incomodidades innegables, pero con una pulcritud y una resolución escultórica a menudo sorprendentes.

No hay discusión alguna en ese terreno: el cuerpo es materia modelable y los desajustes se solventan mediante cambios morfológicos (biofísicos) y moleculares (bioquímicos y hormonales, preferentemente). Como se ha ido viendo en apartados anteriores, el papel organizador y modelador de las

hormonas sexuales en la plasmación del prototipo «atlético» masculino y de las ondulantes siluetas femeninas no admite dudas. Se acepta, obedientemente, que la organización peculiar y distintiva de los genitales, la singular distribución ósea, muscular y del tejido adiposo, la presencia y distribución peculiar del vello, las cualidades de la piel y hasta las modalidades tonales discrepantes en la emisión sonora de las cuerdas vocales, al hablar o cantar, todo ello es el resultado de la acción hormonal que trabaja sobre dianas tisulares y celulares altamente específicas en etapas singulares del crecimiento.

> El registro diferencial de las voces femeninas y masculinas da lugar a tipologías profesionales variadas, para uno y otro género, en el *bel canto* y en los musicales, sin que ello ocasione conflictos mayores entre los cantantes profesionales o aficionados hasta el día de hoy, que se sepa. Dicho de otra manera, no se conocen hasta la fecha reclamaciones ni medidas para propiciar la paridad de géneros entre los barítonos, los bajos o las *mezzosopranos*, aunque esas y otras especializaciones vocales dependan de sutiles mecanismos de regulación neuromotora distintiva.

Tampoco se conocen aspiraciones serias para alcanzar paridades de género en materia de reacciones sexuales placenteras. Es más, suele ser motivo de celebración gozosa la constatación y el disfrute de reflejos bien diferenciados en la respuesta sexual femenina y masculina durante las fases del juego erótico y la cópula culminatoria, dando por sentado que las singularidades estentóreas (erección peneana o lubricación vaginal, por poner los ejemplos más obvios), obedecen a intrincados circuitos neuromotores con su respectiva especialización reguladora, espinal y encefálica. Esa querencia por preservar y acentuar, si cabe, las singularidades entre géneros en los matices, los ritmos y la hondura del deleite sexual se extiende, asimismo, al abanico de las preferencias y los atractivos distintivos en la elección de parejas más o menos estables, así como para el escaneo de acompañantes eróticos ocasionales. Todo lo cual requiere una modulación cerebral mucho más «alta», por así decir, alejada de los mecanismos neurales automáticos o «instintivos».

> Hay que dejar constancia, en cualquier caso, que en la descripción del cerebro sexual se dispone de mapas diferenciados, para mujeres y hombres, con implicaciones preferentes de diversas zonas y circuitos en la base del encéfalo así como un complejo arsenal de engranajes endocrinos con acciones acopladas a las singularidades del comportamiento erótico y reproductor de ambos sexos.

CEREBROS DISPARES: CIRCUITOS MASCULINOS Y FEMENINOS

La encrucijada principal de los debates y discrepancias se sitúa, por descontado, en el encéfalo más «sofisticado», porque todo el mundo entiende que ahí residen los vectores decisivos del ingenio, el discernimiento y el temple. Dado que existen sospechas fundadas y datos abundantes sobre diferencias de talentos y de carácter entre hombres y mujeres, hay prisa para intentar relacionarlas con posibles distingos en la organización y funciones del universo neural. Las primeras aproximaciones a la mensuración precisa en series de cerebros autopsiados y normativos corroboraron, de entrada, que el volumen cerebral femenino es inferior al masculino tanto en términos absolutos como relativos a la altura o el tamaño corporal. Se trata de una diferencia volumétrica que se mueve entre los 100-200 cm^3, en total, a favor de los hombres y que no se refleja en agudeza mental, ya que en medidas cognitivas generales no hay diferencias consignables entre géneros o, cuando las hay, se decantan ligeramente a favor de las mujeres. Es decir, por ponerlo en términos sencillos, que los especímenes de los dos sexos consiguen capacidades equivalentes con cerebros de distinta talla.

> El volumen total cerebral no es una medida adecuada para explicar las frondosas diferencias en capacidades cognitivas y en temperamentos.

Con el inicio del presente milenio comenzaron a proliferar los mapas comparativos a partir de series de cerebros masculinos y femeninos escaneados mediante resonancia magnética. Escaneando 40 cerebros masculinos y 40 femeninos, entre los 18-45 años y plenamente normativos, los expertos en neuroimagen Gur et al. confirmaron en 1999 aquellas diferencias globales usando procedimientos automatizados de compartimentación de la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. También corroboraron hallazgos anteriores que indicaban que, en el encéfalo femenino, el porcentaje relativo de sustancia gris es mayor, mientras que en los hombres predominan los compartimentos de sustancia blanca y de líquido cefalorraquídeo. En los hombres, además, consignaron la existencia de asimetrías en esos segmentos grises o blancos encefálicos en función del hemisferio, derecho o izquierdo, unas discrepancias interhemisféricas sustanciales que no se daban en las mujeres. Tanto los volúmenes de sustancia gris como los de sustancia blanca se vincularon positivamente con los rendimientos cognitivos en una batería variada de tests neuropsicológicos, confirmando así la relación entre el tamaño cerebral y la agudeza y la precisión en el trabajo mental. Concluyeron aseverando que esas distinciones en porcentajes volumétricos y en distribución asimétrica del tejido neural pueden mediar en las diferencias cognitivas entre los dos géneros, y llegaron a sugerir que como la sustancia gris se compone de elementos somatodendríticos, mientas que la sustancia blanca está formada por prolongaciones axonales más o menos extensas (v. cap. 21, quizás el encéfalo femenino suple la disminución de talla e interconectividad a distancia con un aumento de la capacidad computacional en unos circuitos neuronales más densos y mejor empaquetados.

Goldstein et al. (2001) compararon los volúmenes regionales en 27 cerebros masculinos y 21 femeninos que no diferían en edad, lateralidad manual, inteligencia, educación o nivel socioeconómico, teniendo siempre como referencia el volumen total cerebral. Detectaron diferencias entre géneros en varias áreas corticales y subcorticales, con un patrón que de-

notaba en las mujeres un mayor volumen relativo en diversas zonas de la neocorteza, sobre todo en regiones frontales y cinguladas, mientras que los hombres tenían volúmenes superiores en la amígdala, el hipotálamo y la corteza frontomedial, confirmando así hallazgos previos obtenidos en estudios anatómicos *post mortem*. La figura 22-9 aporta un resumen de esas diferencias, que se vincularon –asimismo– con las concentraciones regionales distintivas de receptores para esteroides sexuales, según estimaciones procedentes de estudios en mamíferos, desde roedores hasta macacos, lo cual supone una corroboración indirecta, aunque sólida, de la influencia de esas hormonas en la organización encefálica diferencial entre ambos sexos, como se ha comentado anteriormente (v. Diferenciación sexual del sistema nervioso). Asimismo, la tabla 22-1 recoge los valores procedentes de comparaciones efectuadas en un escaneo de resonancia magnética, mediante procedimientos automatizados de segmentación tisular y zonal, por el equipo de Hanna Damasio, por entonces en Iowa, en 23 hombres y 23 mujeres normativos, adultos y diestros. En todas

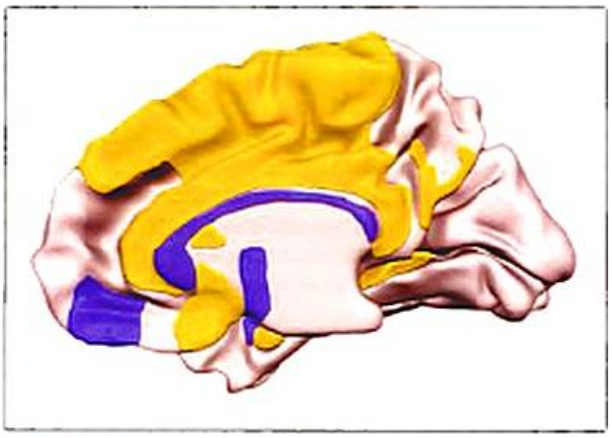


Figura 22-9. Regiones cerebrales que presentan un mayor tamaño en los diferentes sexos. En amarillo se aprecian las regiones que las mujeres suelen tener más desarrolladas con relación a los hombres, y en azul, las regiones más desarrolladas de los hombres con relación a las mujeres.

Tabla 22-1. Volúmenes en centímetros cúbicos de los grandes sectores del cerebro expresados según los compartimentos tisulares, con la proporción sustancia gris/sustancia blanca, las diferencias entre géneros, la magnitud del efecto y la significación estadística de los contrastes aplicados

Región cerebral	Tejido	Media hombres	Media mujeres	Media diferencia	Tamaño efecto	Valor p
Hemisferio izquierdo	Sustancia gris	303,1	274,3	28,8	0,95	0,001
	Sustancia blanca	239,4	204,2	35,2	1,17	0,000
	Total	542,6	478,4	64,2	1,12	0,000
	Gris/blanca	1,27	1,35	0,08	0,76	0,013
Hemisferio derecho	Sustancia gris	302,7	277,2	25,5	0,83	0,004
	Sustancia blanca	243,1	206,7	36,4	1,17	0,000
	Total	545,7	483,9	61,8	1,04	0,000
	Gris/blanca	1,25	1,35	0,10	0,94	0,002
Frontal izquierdo	Sustancia gris	106,2	97,8	8,4	0,72	0,012
	Sustancia blanca	99,0	85,0	14,0	1,01	0,000
	Total	205,2	182,8	22,4	0,92	0,001
	Gris/blanca	1,08	1,15	0,07	0,75	0,007
Frontal derecho	Sustancia gris	106,4	97,7	8,7	0,77	0,007
	Sustancia blanca	101,9	88,6	13,3	0,98	0,000
	Total	208,3	186,2	22,1	0,94	0,001
	Gris/blanca	1,05	1,11	0,06	0,65	0,043
Temporal izquierdo	Sustancia gris	78,5	69,1	9,4	1,03	0,000
	Sustancia blanca	41,4	35,5	5,9	0,97	0,001
	Total	120,0	104,6	15,4	1,05	0,000
	Gris/blanca	1,92	1,95	0,03	0,19	NS
Temporal derecho	Sustancia gris	79,3	68,2	11,1	1,13	0,000
	Sustancia blanca	43,5	35,4	8,1	1,15	0,000
	Total	122,8	103,6	19,2	1,18	0,000
	Gris/blanca	1,83	1,94	0,11	0,65	0,030
Occipital izquierdo	Sustancia gris	29,7	28,3	1,4	0,31	NS
	Sustancia blanca	18,9	16,6	2,3	0,64	0,032
	Total	48,5	44,9	3,6	0,46	NS
	Gris/blanca	1,59	1,73	0,14	0,74	0,010

Tabla 22-1. Volúmenes en centímetros cúbicos de los grandes sectores del cerebro expresados según los compartimentos tisulares, con la proporción sustancia gris/sustancia blanca, las diferencias entre géneros, la magnitud del efecto y la significación estadística de los contrastes aplicados *(cont.)*

Región cerebral	Tejido	Media hombres	Media mujeres	Media diferencia	Tamaño efecto	Valor p
Occipital derecho	Sustancia gris	31,1	29,4	1,7	0,39	NS
	Sustancia blanca	17,4	14,5	2,9	0,76	0,000
	Total	48,5	43,9	4,6	0,59	0,043
	Gris/blanca	1,83	2,07	0,24	0,95	0,001
Parietal izquierdo	Sustancia gris	64,0	57,5	6,5	0,90	0,002
	Sustancia blanca	75,5	60,7	14,8	1,51	0,000
	Total	136,5	118,2	18,3	1,15	0,000
	Gris/blanca	0,89	0,95	0,06	0,70	0,009
Parietal derecho	Sustancia gris	62,5	59,8	2,7	0,24	NS
	Sustancia blanca	74,2	63,0	11,2	1,41	0,000
	Total	136,7	122,8	13,9	0,81	0,005
	Gris/blanca	0,85	0,95	0,10	1,09	0,000
Cingulado izquierdo	Sustancia gris	16,2	14,0	2,2	0,71	0,013
	Sustancia blanca	7,1	5,9	1,2	0,89	0,002
	Total	23,4	19,9	3,5	0,83	0,005
	Gris/blanca	2,31	2,37	0,06	0,21	NS
Cingulado derecho	Sustancia gris	14,9	14,8	0,1	0,04	NS
	Sustancia blanca	4,8	4,2	0,6	0,68	0,018
	Total	19,7	19,0	0,7	0,21	NS
	Gris/blanca	3,09	3,52	0,43	0,96	0,001
Ínsula izquierda	Sustancia gris	8,9	7,5	1,4	1,26	0,003
	Sustancia blanca	0,56	0,45	0,1	0,61	0,036
	Total	9,0	8,0	1,0	0,84	0,002
	Gris/blanca	17,0	18,7	1,7	0,28	NS
Ínsula derecha	Sustancia gris	8,6	7,5	1,1	0,85	0,000
	Sustancia blanca	1,19	0,93	0,3	0,83	0,003
	Total	9,8	8,4	1,4	1,06	0,000
	Gris/blanca	7,61	8,46	0,85	0,42	NS

NS: no significativo.

las estructuras encefálicas los volúmenes masculinos de sustancia gris, blanca y globales fueron superiores a los femeninos, aunque en la proporción G/B (sustancia gris/sustancia blanca) las mujeres dieron, casi siempre, cifras superiores. La distancia entre sexos fue superior para la sustancia blanca que para el compartimento gris y debe remarcarse que buena parte de las variaciones en la proporción entre uno y otro segmento derivaban de la menor presencia de sustancia blanca en las mujeres. Ese patrón general se repitió, con ligeras excepciones, en la mayoría de las regiones corticales. A pesar de la considerable concordancia con hallazgos previos, ya fuere usando metodologías automatizadas de segmentación o en medidas *post mortem*, los autores demandaban cautela al tratar de vincular esos dimorfismos sexuales con los patrones distintivos en rendimientos cognitivos entre ambos géneros.

Además de esos contrastes zonales para los segmentos tisulares y del líquido encefálico, también se han llevado a cabo aproximaciones globales estudiando el grosor cortical en muestras normativas con amplios intervalos de edad. En un estudio del grupo de expertos en neuroimagen de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) que lidera Arthur Toga, evaluaron ese parámetro en 176 individuos con edades comprendidas entre los 7 y los 87 años, además de ponderar diferencias regionales y globales de volumen cerebral. El mapeo de las diferencias sexuales en grosor cortical reveló que las mujeres tenían una neocorteza mayor en las regiones parietales inferiores y temporales posteriores. En esas regiones, la sustancia gris era unos 0,45 mm más profunda en las mujeres que en los hombres. Al comparar una submuestra adulta formada por 18 hombres y 18 mujeres emparejados por edad se corroboraron esos hallazgos, con independencia de los volúmenes globales y del tamaño corporal. Esa superioridad femenina en sustancia gris temporoparietal parece muy constante e independiente de la edad. En los hombres se constató, sobre todo, una superioridad en los volúmenes de las regiones prefrontales y occipitales, como se muestra en la figura 22-10. En trabajos adicionales se informó, además, que el cerebro femenino compensa la disminución de talla con un incremento de la complejidad en el plegamiento de la corteza.

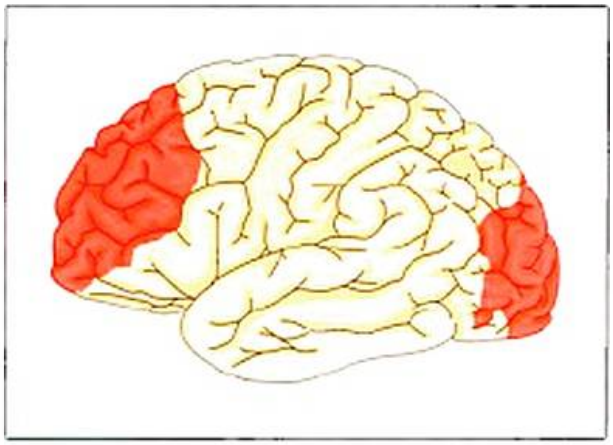


Figura 22-10. Representación de las diferencias regionales de grosor cortical existentes entre hombres y mujeres. La mayor diferencia se encuentra sobre todo en las regiones frontales y occipitales de manera bilateral (coloreadas en color rojo), en las que los hombres muestran hasta 6 mm más de grosor cortical que las mujeres.

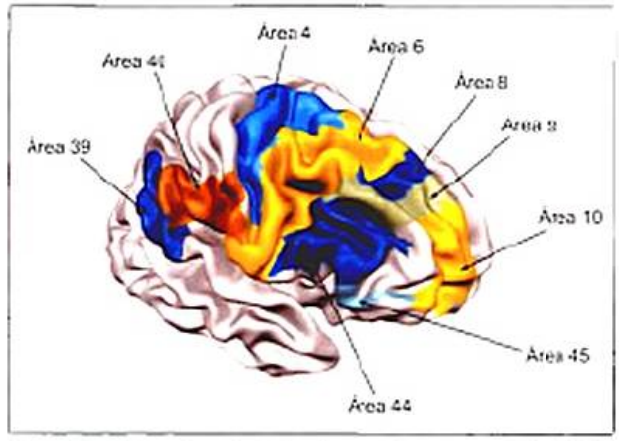


Figura 22-11. Localización de las áreas de Broadmann 8, 9, 10, 39, 40, 44 y 45. En el estudio llevado a cabo en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), para analizar la relación entre el volumen de sustancia gris y blanca y las puntuaciones de cocientes intelectual globales en 23 hombres y 25 mujeres normativos adultos, las asociaciones más acusadas en los hombres entre sustancia gris y coeficiente intelectual global se encontraron en regiones frontales y parietales, mientras que en las mujeres estas asociaciones se encontraron principalmente en regiones frontales derechas, en particular en el área de Broca.

Las comparaciones intersexuales a lo largo del desarrollo y la maduración encefálica han sido culminadas, con esmero, en niños y adolescentes sobre todo, aunque también se han contrastado los ritmos de envejecimiento diferencial según el género. En cuanto a las posibles vinculaciones con medidas de cociente intelectual, conviene referirse a un estudio pionero de la UCLA llevado a cabo con 48 individuos normativos procedentes de dos muestras diferentes, una de adultos jóvenes (edad media = 27 ± 6 años) y otra de personas en la madurez avanzada (edad media = 59 ± 6 años). Se analizaron las relaciones entre las variaciones estructurales en el cerebro de hombres y mujeres con puntuaciones de cociente intelectual. La mayoría de las vinculaciones corticales tenían un sentido positivo, pero con diferencias notorias entre ambos sexos. En los hombres las asociaciones más potentes y amplias entre sustancia gris y cociente intelectual global se dieron en ambos lóbulos frontales (áreas 8 y 9) y en el lóbulo parietal izquierdo (áreas 39 y 40), es decir, en territorios de Wernicke. En las mujeres, en cambio, esos vínculos fuertes se restringieron al lóbulo frontal derecho (área 10) y en particular al área de Broca (áreas 44 y 45), aunque no fueron tan extensas como en los hombres (fig. 22-11). Por otra parte, en las mujeres hubo muchas más vinculaciones entre sustancia blanca y cociente intelectual que en los hombres, en varias zonas corticales aunque con predominio frontal, mientras que para la sustancia gris el panorama fue justo el inverso, mayores vinculaciones en los hombres que en las mujeres. Los vínculos con medidas de cociente intelectual manipulativo o verbal fueron tenues y esporádicos. Por consiguiente, reaparece la conclusión de que mujeres y hombres alcanzan puntuaciones similares de agudeza cognitiva global con cerebros distintos y con una contribución regional diferenciada, además, por zonas y compartimentos, con lo que se consagra la noción de unas bases neurales distinguibles para la inteligencia.

La correspondencia entre esas diferencias sexuales en la organización zonal encefálica y las habilidades cognitivas distintivas, en ambos géneros, emerge reiteradamente, como se ha visto, aunque de forma moderada. En un estudio efectuado en un centenar de universitarios madrileños por Burgaleta y colaboradores en 2012, se constató que la ventaja volumétrica del cerebro de los hombres, sobre el de las mujeres, no muestra relación alguna con el talento cognitivo global. Aunque no hubo distingos en agudeza entre chicas y chicos, se detectaron diferencias en aptitudes específicas: clara ventaja femenina en tareas de razonamiento verbal y una considerable ventaja masculina en la rotación espacial de figuras. A ese nivel, el de los talentos singulares sí se encontraron vinculaciones entre el tamaño de los segmentos cerebrales (sustancia gris y blanca) y los rendimientos intelectivos, con distinciones entre sexos. La ventaja masculina en tareas espaciales parece sólida y quizás se encuentre relacionada con redes de procesamiento simultáneo en el mapeo de la configuración del espacio personal y del entorno, como se explora en las pruebas de rotación mental de figuras o en pruebas de navegación espacial. En cambio, las notorias y contrastadas ventajas femeninas en pruebas de fluencia verbal y en diversas medidas de memoria parecieran descansar en un procesamiento secuencial optimizado. El enraizamiento de esas distinciones cognitivas en atributos singulares de la organización cerebral, sin embargo,

¡ Desde un punto de vista neuroanatómico, se ha podido observar que hombres y mujeres presentan diferencias entre ellos. Por un lado, las mujeres presentan un menor volumen cerebral respecto a los hombres; sin embargo, esta reducción no implica una disminución en el cociente intelectual, dado que a este respecto no existen diferencias entre los dos sexos. Asimismo, parece ser que cada sexo tiene ciertas regiones cerebrales más desarrolladas respecto al sexo contario, que lo habilitan para ser más eficiente en las habilidades dependientes de éstas.

requerirá un nivel de ponderación morfométrica y de análisis funcional mucho más preciso que las estimaciones algo gruseras que se han venido obteniendo hasta el momento. Los estudios sobre diferencias sexuales en núcleos, áreas y subsistemas corticales y subcorticales progresan a buen ritmo y, a pesar de que la variabilidad sea un acompañante inevitable, están incrementando el conjunto de hallazgos sólidos sobre los dimorfismos sexuales en el cerebro humano.

RÉMORAS Y RESISTENCIAS ANTE LOS DISTINGOS SEXUALES

Larry Cahill, en una discusión sobre los frentes de avance en las pesquisas sobre los dimorfismos encefálicos en hombres y mujeres indicó, en 2006, que todavía prevalecían una buena serie de errores y confusiones que tendían a distorsionar el panorama. Los tres primeros malentendidos están estrechamente vinculados entre sí: *a)* persiste el convencimiento de que las diferencias entre géneros son más bien pequeñas en términos del rendimiento conductual y cognitivo, así como en sus posibles sustratos neurales; *b)* esas tenues diferencias entre sexos, denotarían sobre todo (al realizar un promedio), la influencia de casos extremos en la distribución de las poblaciones estudiadas; *c)* en cualquier caso, las diferencias intrasexuales son mucho mayores que las intersexuales, con lo cual los distingos deben considerarse triviales; *d)* la siguiente confusión surge al considerar que todas las diferencias sexuales, cuando se detectan con regularidad, obedecen a la acción de las hormonas sexuales, lo cual implica que los cerebros masculinos y femeninos son idénticos en esencia, salvo en el detalle de las fluctuaciones de aquellas hormonas esteroideas, y *e)* el último desatino sostiene que cuando no hay manera de consignar una diferencia sexual para un atributo o rendimiento cognitivo concreto, ello implica que no habrá, por definición, diferencias ligadas al sexo en los sistemas neurales que lo regulan.

Aunque esas posiciones han sido reiteradamente refutadas, se mantienen incluso entre los biólogos y neurocientíficos que trabajan en ámbitos alejados de la variabilidad asignable al sexo. No remiten, probablemente, debido a la fuerte carga «polémica» que arrastra, en la época actual, cualquier indagación enfocada a deslindar diferencias entre géneros. De todos modos, la necesidad de acotar los orígenes de la variabilidad vinculada al sexo no ha cesado de aumentar, aunque sólo sea por la urgencia de desbrozar las rutas moleculares que hay detrás de las considerables disparidades en la incidencia de enfermedades neuropsiquiátricas entre ambos sexos. Ése es un hecho firme y conocido de antiguo, pero como algunas de esas anomalías son padecimientos no precisamente triviales y afectan a enormes sectores de población (trastornos depresivos y esquizofrénicos, la demencia de Alzheimer, afecciones dolorosas crónicas, anomalías atencionales, trastornos de la conducta alimentaria, autismos y otros problemas genético-madurativos en la infancia y adolescencia), la investigación neuroquímica orientada a deslindar posibles eslabones elicitadores, factores potenciadores o cascadas protectoras, ligadas al sexo, vive una expansión imparable. Esta expansión es comparable, en realidad, al dinamismo de las pesquisas sobre las diferencias sexuales en longevidad, un ámbito en el que los desafíos que plantean las singularidades asociadas a los rangos de durabilidad vital son particularmente exigentes.

Diferenciación sexual y agresividad

La efervescencia en la investigación génica y neuroquímica sobre los distingos sexuales en el funcionamiento normativo y en diversos trastornos mentales permite reconectar con ámbitos más tradicionales de la investigación psicológica en los que la diferenciación sexual siempre estuvo presente. Hay que dejar constancia, sin embargo, que algunos análisis globales indicaban que las diferencias en personalidad entre los dos sexos son nimias, sobre todo cuando se comparan las grandes dimensiones del temperamento. Los estudios de Del Giudice et al. (2012) efectuados en muestras amplias y representativas de la población USA, extremando las cautelas metodológicas y midiendo un abanico variado de rasgos, señalan no obstante que las diferencias temperamentales entre hombres y mujeres son considerables y que se acercan al hiato notorio que se da en los perfiles combativos o en las conductas de crianza y cuidado de la prole. Probablemente, el área en la cual esta diferenciación fue un elemento de análisis sistemático es el área de la personalidad o el carácter: tanto en las poderosas aproximaciones estadísticas para acotar grandes rasgos «universales» (sociabilidad, afición al riesgo, neuroticismo, afabilidad, laboriosidad, curiosidad), como en el deslinde de los atributos temperamentales más cercanos al umbral de la eclosión clínica (trastornos de la personalidad). En esos campos el distingo sexual siempre desempeñó un papel relevante. Jamás ha habido vacilaciones ahí: los datos sobre diferencias sexuales en empatía, en expresividad afectiva, en ambición, en espiritualidad, en laboriosidad, en dominancia, en estabilidad emotiva o en permisividad/promiscuidad sexual, por poner algunos ejemplos, son abundantísimos (v. Material web. Animaciones y videos. El cerebro masculino y el cerebro femenino). Aunque en alguno de esos rasgos predominen los aspectos afectivos sobre los cognitivos, en la mayoría de ellos se dan sutiles confluencias de ambos procesos que responden, a su vez, a las operaciones de circuitos y engranajes neurorreguladores más o menos específicos. Se analizará, de modo ilustrativo, el rasgo de la agresividad diferencial entre sexos porque es, probablemente, el atributo del carácter en el que se obtienen unas disparidades más acusadas: los hombres se llevan la palma en el uso de tácticas violentas, aunque la agresividad femenina no es despreciable y presenta rasgos peculiares.

Violencia (atenuada) femenina

Las mujeres, aunque prodigan la ternura y abnegación que derivan de su andamiaje amamantador y cuidador, acarrean también ciertos resortes combativos nada despreciables. En las disputas entre mujeres o en las cuitas con los hombres, la agresividad femenina despliega una considerable versatilidad. Ocurre, sin embargo, que suele pasar algo desapercibida por la aparatosidad y la asiduidad de los percances desencadenados por los hombres. Éstos acaparan de una manera tan ostentosa la crónica de las brutalidades y atrocidades, que a menudo parece como si la violencia femenina fuera muy te-

nue, como si las mujeres estuvieran infradotadas para el comportamiento violento.

Hay que constatar, eso sí, que los contrastes sobre incidentes lesivos son taxativos: en el registro de homicidios, de asaltos con violencia física y de robos con intimidación suele haber 9 hombres implicados por cada mujer. Esa tremenda desproporción se repite en todas las sociedades, tanto si han alcanzado estadios avanzados de desarrollo como si viven en hábitats primitivos. Y valen tanto para los incidentes graves y sancionables como para los que se limitan a la disputa, el altercado o la trifulca sin mayores consecuencias. Hay una gran distancia entre ambos sexos con respecto a la proclividad violenta, y ese diferencial mayúsculo alcanza el zenit a lo largo de la adolescencia y la juventud. La enormidad de esa diferencia oculta, sin embargo, la contribución femenina. No se hace referencia, con ello, a los crímenes de gran resonancia protagonizados, de vez en cuando, por mujeres (terroristas o mafiosas destacadas, torturadoras profesionales, asesinas en serie, adolescentes que han martirizado a compañeras hasta la muerte o madres que han infringido padecimientos salvajes a sus hijos), porque esos episodios caen de lleno en aquella franja minoritaria de letalidad. Aunque el recuerdo sesgado con que uno suele operar en el día a día puede llevarlo a pensar que la proporción de violencia entre los géneros debe rondar el 99/1 (a favor de los hombres), los datos indican tozudamente una proporción de 9/1.

Por otra parte, las oleadas de homicidios conyugales tienen, últimamente, una repercusión tan notoria, que en algunos momentos parece incluso como si el goteo de mujeres asesinadas por sus parejas llevara visos de alcanzar proporciones epidémicas. En esas bajas domésticas los porcentajes incriminatorios son también aparatosamente superiores para los hombres, aunque la distancia entre ambos sexos es menor de lo que cabría suponer de hacer caso al vocero mediático. En cifras norteamericanas de las dos últimas décadas, el 62 % por ciento de las muertes por homicidio conyugal fueron debidas a los maridos y el 38 %, a las esposas. En España, los datos judiciales oscilan, año tras año, alrededor de un 70 % de maridos homicidas y un 30 % de esposas homicidas.

Tipologías agresivas y habilidades de género

Cuando se registran con minuciosidad las agresiones de «baja intensidad» en la vida familiar, las mujeres se suelen llevar la palma en diversas medidas. En habilidades combativas vinculadas a la cognición social, hay predominancia de la agresividad femenina. Esos últimos datos concuerdan bien, por cierto, con otros muchos que han podido constatar una clara superioridad femenina en las aptitudes más características de la inteligencia social. Esa ventaja la presentan las niñas desde la infancia o la adolescencia más temprana y la saben administrar a lo largo de la vida adulta. Parece ser que las mujeres tienen un cerebro mejor equipado que el de los hombres para reconocer y leer los sentimientos de los demás (v. cap. 26), y aprovechan esa superioridad para recurrir a aspectos verbales o gestuales que pueden impactar en la línea de flotación de la autoestima del contrincante.

Ahora bien, en las cuitas entre hombres y mujeres, debe contrastarse esa diferencia en habilidades cognitivas con la desproporción en poderío físico entre los dos sexos. Las mujeres tienen, por término medio, una corpulencia inferior en un 10-20 % a la de los hombres, la que puede –a su vez– resultar en un *handicap* del 50 % en fuerza muscular. Ésa es una desventaja basal que probablemente ha desempeñado un papel determinante en el reparto de roles y dominancias en la trayectoria vital de nuestros ancestros. Ahora cuenta menos, gracias al progreso de la tecnología social moralizante y antiagresiva (v. series de datos ilustrativos en Pinker, 2011). De todos modos, aquella discrepancia en poderío físico sigue siendo relevante, porque en circunstancias de litigio grave confiere una ventaja radical. De ahí que los hombres recurran con más frecuencia a la violencia física, mientras que las mujeres usen otras tácticas. En las cuitas entre mujeres, sin embargo, aunque las sutilezas combativas aparecen con todo lujo de ardides, no es excepcional que la escalada de paso al ataque físico (el «hooliganismo», por ejemplo, es común en jugadoras y aficionadas en los torneos de fútbol femenino, así como en otros entretenimientos gimnásticos).

> ¡ Hay, pues, diferencias sustanciales entre la combatividad masculina y la femenina. En general, los hombres se suelen apuntar a las tácticas combativas que implican violencia física con mucha mayor facilidad y asiduidad que las mujeres. El mecanismo que sustenta esa diferencia es la distancia en el armamento físico y en el empuje temperamental que tienen a su disposición ambos sexos. Por el contrario, en las tácticas que implican combatividad verbal, gestual o indirecta (la dirigida a menoscabar los intereses, el estatus o la imagen de los rivales de uno u otro género), los rendimientos andan muy igualados y en algunas habilidades combativas vinculadas a la cognición social las mujeres superan claramente a los hombres.

Cerebros combativos distintivos

Esas diferencias en combatividad no pueden asignarse, por el momento, a una organización nítidamente distintiva, en ambos sexos, de las estructuras y circuitos que conforman la trama del cerebro combativo y violento. En el capítulo 25 se analizarán con profusión las bases neurales de la agresión. No obstante, por lo que se sabe, adelantaremos que las regiones neurales encargadas de orquestar y dar curso a las salidas agresivas no se diferencian entre los dos sexos. Hay que indicar, sin embargo, que se trata de unos engranajes primitivos del cerebro afectivo, en regiones troncoencefálicas de difícil acceso y que no han sido abordados todavía con las técnicas de escaneo más resolutivas o de *neuroimagen* regional para detectar diferencias funcionales en relación al género. En cambio, hay diferencias entre géneros en algunos sistemas subcorticales (la amígdala, diferentes regiones hipotalámicas y el núcleo del lecho de la estría terminal) que se encargan de modular la afectividad combativa (la ira, la rabia, la hostilidad, el odio vengativo) vinculada al procesamiento de la información emocional. Se ha llegado a vincular, incluso, la mayor

presencia de trastornos de personalidad antisocial, en hombres, a la reducción de sustancia gris que acarrean los individuos con psicopatías de tintes más virulentos, en las regiones ventrales y orbitales de la corteza prefrontal así como en otras zonas. Hay datos incipientes de Raine et al. (2011), en muestras normativas, que corroboran ese nexo entre déficits zonales en sustancia gris y la asocialidad y conflictividad distintiva entre sexos. Donde sí hay distingos sexuales firmes es en el arsenal neuroendocrino que actúa en esas regiones para modular su trabajo. Con ello se hace referencia a las sustancias que, procedentes de la periferia corporal o elaboradas en el propio cerebro, intervienen en esas zonas neurales para facilitar o inhibir el empuje competitivo o los brotes agresivos de tipo ofensivo o defensivo.

Las hormonas sexuales son los primeros protagonistas que se han de tener en cuenta. Los andrógenos actúan como facilitadores de la combatividad, la dominancia y las erupciones violentas, con cifras circulantes muy diferentes en hombres y en mujeres, aunque presenten una enorme variabilidad dentro de cada sexo. Ya se tienen datos firmes que confirman que las mujeres dadas a la combatividad física, los envites por la dominancia y las aficiones que conllevan riesgo extremo presentan cifras androgénicas peculiares. Es decir, que las mujeres de temple más ambicioso y temerario poseen un sesgo endocrino masculinizado. Por otra parte, las oscilaciones hormonales prototípicas del ciclo menstrual generan una reactividad cambiante en el estado de ánimo, que se acompaña de variaciones del umbral de irritabilidad ante los percances. Y la cosa no acaba ahí, por supuesto. Hay otras muchas sustancias que modulan las reacciones agresivas, promoviendo o frenando la combatividad. Tal como se verá más adelante (v. Un cerebro masculino y femenino para el estrés), las hormonas de la respuesta de estrés (el eje corticoideo, la adrenalina, la noradrenalina, la vasopresina) desempeñan un papel muy relevante en los envites competitivos, y hay diferencias sexuales constantes. Así, por ejemplo, las adolescentes con una conducta reiteradamente conflictiva no sólo comparten con los chicos más rebeldes un incremento en los perfiles testosterónicos, sino cifras concordantemente bajas de cortisol (uno de los mejores marcadores de la respuesta de estrés). Por otra parte, las diferencias sexuales en el funcionamiento serotoninérgico y opioideo central están siendo mapeadas con precisión y ejercen una influencia notable en los estilos competitivos y reactivos de ambos sexos, porque trabajan en la modulación inhibidora de la agresividad. Existen datos concordantes, asimismo, sobre el papel de la vasopresina neural como un potente inductor agresivo, trabajando junto a los andrógenos, para dar curso a la territorialidad y a la posesividad celosa. Los celos constituyen un dinamizador combativo con trazos cognitivos y fisiológicos distintivos en función del género y, en algunos casos, pródigo para azuzar conflictos agudos. Como se ha mencionado, la neuromodulación central mediante oxitocina, por último, modula la proximidad social y la dedicación afectiva, y eso implica, de ordinario, una restricción de base para las expresiones agresivas. Por lo tanto, el empeño en dibujar perfiles neuroendocrinos que sustenten los rasgos de agresividad distintiva, en hombres y mujeres, va tomando cuerpo de manera cada vez más compleja.

> ¡ La forma distintiva en que los hombres y las mujeres expresan la agresividad no se debe tanto a diferencias en las estructuras y circuitos neurales encargados de modular e iniciar las conductas agresivas, sino más bien a la acción que ejercen determinadas hormonas sobre ciertas regiones subcorticales, especialmente los núcleos amigdalinos, algunas regiones hipotalámicas y el núcleo del lecho de la estría terminal.

Cultura, género y combatividad

¿Todo depende, al fin y al cabo, de las prescripciones y modulaciones internas de orden biológico? ¿Deben asignarse las diferencias en el talante combativo entre hombres y mujeres a una descripción pormenorizada de las cascadas neuroendocrinas? ¿Dónde quedan las influencias de la cultura patriarcal, de los estilos educativos distintivos, de las imposiciones, las desigualdades y los «techos de cristal» discriminatorios en las sociedades *igualitarias*? Las diferencias sexuales en combatividad deben enraizarse, en primerísimo lugar, en los engranajes neuroquímicos que laboran en el cerebro competitivo, porque no hay frontera más nítida que el sexo en la diferenciación biológica. No sólo hay un cromosoma entero a su servicio sino un vasto cortejo de genes y señales moleculares dedicadas a la construcción de unas morfologías exteriores y unos dispositivos internos meridianamente distintos, como se ha descrito al principio del capítulo. Eso incluye el cerebro, lugar donde se cuece en última instancia la expresión de un rasgo tan conspicuo del carácter como la agresividad (o su contrario, la afabilidad).

Se ha podido corroborar que en las mujeres también se pueden dar acusadas muestras de combatividad, a pesar de que esté ampliamente demostrado que sus modos combativos ocasionan muchísimas menos bajas que los frecuentados por los hombres. Las influencias culturales tienen, no obstante, una potencia insoslayable, dado que pueden alterar esa morbilidad diferencial. Se analizarán dos ejemplos. Últimamente se viene registrando una ligera pero constante tendencia al alza de la combatividad femenina, en todos los frentes, que está erosionando aquella relación de 9/1 a favor de la combatividad en hombres. Esos hallazgos son tentativos, pero tanto en las agresiones que conducen al encarcelamiento como en los altercados y encontronazos de menor importancia, aquella desproporción está menguando hasta acercarse al 8/2. Esa creciente presencia femenina en la combatividad exigente y lesiva tendrá que ser asignada, en principio, a variaciones culturales recientes que permiten que emerja una agresividad frenada por las constricciones sociales. Hay otros datos concordantes: en las adolescentes muy conflictivas (las que prodigan los episodios de novillos, escapadas del hogar, hurtos, gamberrismo, peleas con los compañeros, crueldad para con los animales o las personas débiles), las distancias entre chicos y chicas son menores que las esperadas. La incidencia media de esa anomalía conductual es del 8 % para las chicas y del 12 % para los chicos. Esta distancia (hiato) con respecto a la combatividad es, por lo tanto, más modesto. Una buena parte de esas adolescentes culmina una socialización satisfactoria

en los años siguientes, pero una porción no desdeñable persiste con la conducta conflictiva que extienden hasta la juventud y las etapas adultas. El siguiente ejemplo concierne a la influencia de las horas de televisión durante la infancia, adolescencia y primera juventud sobre la conducta agresiva posterior. La evidencia más firme procede de un trabajo longitudinal efectuado en una muestra representativa de familias del Estado de Nueva York. A lo largo de 25 años se evaluaron los hijos e hijas de 707 familias mayoritariamente blancas y católicas, con una edad de 5 años al inicio del seguimiento. Se obtuvieron múltiples datos en cuatro ocasiones distintas a lo largo del período, y la evaluación final, en el año 2000, incluyó no sólo las respuestas de hijos y madres a los cuestionarios sino los registros policiales del FBI. Los resultados indicaron que el alto consumo de televisión durante la adolescencia (a los 14 años) se asociaba a una mayor incidencia de conductas agresivas a los 16 y los 22 años, con cifras superiores para los muchachos. Esa vinculación se reprodujo contrastando las horas dedicadas a ver TV a los 22 años respecto a la conducta agresiva medida a los 30 años, pero en este último caso el efecto fue más potente para las chicas, hasta el punto de llegar a igualar los resultados de los hombres. En conjunto, esos datos revelaron que existe un subgrupo de jóvenes de ambos sexos en los que coincide un alto consumo televisivo con todo tipo de comportamientos conflictivos y delictivos, sin que pueda discernirse una direccionalidad patente en una mezcla que se retroalimenta (temple más agresivo, mayor consumo televisivo). Hay que decir que el efecto se mantenía, asimismo, cuando se aislaba la influencia del nivel socioeconómico deprimido, la negligencia infantil, los abusos precoces, el consumo de sustancias ilegales y otras variables contextuales que predicen agresividad.

¡ A pesar de que las diferencias en las conductas agresivas mostradas por ambos sexos pueden explicarse por algunos factores biológicos, éstas también pueden verse moduladas por agentes externos, como los culturales y los educativos.

PODER MASCULINO Y FEMENINO

En las investigaciones sobre dimorfismos sexuales humanos se ha podido avanzar, recientemente, desde el estadio descriptivo y correlacional hasta los experimentos dirigidos. Así, tras administrar dosis bajas de testosterona, las mujeres pierden capacidad para el reconocimiento emotivo y para la empatía cognitiva. Es decir, disminuye su ventaja en algunos rasgos nucleares de la inteligencia social en los que, por lo común, suelen superar con creces a los hombres. Algo parecido ocurre con la hostilidad, la aversión al riesgo y el temor ante las amenazas físicas: las dosis bajas de testosterona, en mujeres, acrecientan su valentía y el ímpetu para actuar, en paralelo con cambios funcionales concomitantes en los circuitos cerebrales moduladores de la agresividad. Ha podido demostrarse también que la cautela femenina ante las decisiones financieras arriesgadas puede modificarse mediante esos procedimientos de potenciación androgénica tenue.

¡ En conjunto, puede afirmarse que se han obtenido pruebas de que una alteración neuroendocrina inducida, de manera transitoria, es capaz de cambiar el estilo cognitivo-afectivo y el estilo conductual característico de uno de los géneros, para acercarlos a los del sexo opuesto.

Todo ello corrobora la aproximación efectuada en este capítulo y sirve para ilustrar, con solvencia, una aserción que buena parte de los datos discutidos apoyan: hombres y mujeres disponen de circuitos neurales y arsenales neuroendocrinos muy sutiles para conducirse como cooperadores eficientes, al tiempo que competidores, en escenarios sociales complejos y siempre cambiantes. Los más complejos, probablemente, de todo el reino animal. Los rendimientos cognitivos y afectivos, por ambos lados, son espléndidos y cercanos, en general, aunque con perfiles y especializaciones optimizados, además de patrones de variabilidad peculiares. En definitiva, los hombres y las mujeres usan unos cerebros y unos cócteles neuroquímicos distintivos para intentar alcanzar cotas similares en todos los ámbitos de las cuitas y desvelos humanos, incluyendo las batallas por el poder social. La tarea de los neurocientíficos consiste en desbrozar las rutas comunes y las singulares, en ambos géneros, sin dejarse contaminar en demasía por el ruido de los envites incesantes por conseguir preeminencias o paridades.

CEREBRO MASCULINO Y FEMENINO PARA EL ESTRÉS

Los hombres son generalmente más susceptibles a sufrir enfermedades infecciosas e hipertensión. Asimismo, son más proclives a mostrar abuso de diferentes drogas. En el caso de las mujeres, éstas presentan mayor propensión a las enfermedades autoinmunes, a sufrir dolor crónico y trastornos del estado del ánimo como depresión y ansiedad. Parece ser que algunas de estas diferencias de género emergen durante la época reproductiva de las mujeres y generalmente se ven reducidas a lo largo de la menopausia, lo que sugiere un papel importante de las hormonas sexuales en la génesis de esta diferenciación.

Al inicio del capítulo se ha realizado una somera descripción de lo que sucede durante el estrés con relación a la respuesta sexual. Diferentes grupos de investigación han propuesto que las diferencias individuales en la reactividad de la respuesta de estrés podrían constituirse como un factor de riesgo importante en los problemas de salud diferenciales en función del género, en conjunción con otros factores genéticos, hormonales y sociales.

Hoy se sabe que el género resulta importante para determinar la vulnerabilidad al estrés de tipo psicosocial. Distintos trabajos han mostrado que, en general, los hombres muestran una mayor respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y una mayor reactividad simpática ante agentes estresantes de tipo psicosocial, como hablar en público o llevar a cabo tareas aritméticas. Esta mayor respuesta simpaticosuprarrenal mostrada por los hombres se ha relacionado con la patogénesis de trastornos cardiovasculares, supresión del sistema

inmunitario y una mayor propensión a la puesta en marcha de conductas agresivas. En mujeres, Goldstein et al. (2005) han podido comprobar que los estrógenos pueden mitigar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HHS.

Recientemente, Wang et al. (2007) han mostrado que la respuesta de estrés en hombres se asocia a un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal derecha y a una reducción del flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal izquierda. Esta asimetría en la actividad frontal correlaciona con los niveles de cortisol que muestran los individuos. En mujeres, han podido comprobar que la respuesta de estrés se asocia a un aumento de actividad en el sistema límbico, sobre todo en el núcleo *accumbens*, en el putamen, en la ínsula y en la corteza cingulada. Dicha activación muestra muy poca correlación con los niveles de cortisol.

Desde un punto de vista conductual y neuroendocrino, Taylor et al. (2000) sugieren que ante una amenaza los hombres tienden a mostrar pautas que encajan con la respuesta de *lucha o huida* propuesta por Cannon, mientras que las mujeres tienden a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y una búsqueda de cohesión social para su defensa. Aunque la respuesta de estrés implica la activación tanto del sistema nervioso simpático como del eje HHS en ambos sexos, en las mujeres, desde un punto de vista evolutivo, ésta se podría haber agregado a los procesos de cuidado y cariño (especialmente aquellos mediados por la hormona oxitocina y los estrógenos), que son capaces de amortiguar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HHS. Según estos autores, ante un agente estresante, una respuesta de *lucha o huida* pone en marcha recursos que aumentan la alerta, el centro de atención y la emoción de miedo e inhibe la puesta en marcha de conductas apetitivas para poder sobrellevar de una forma eficiente la situación y sobreponerse a la amenaza o al cambio (en el capítulo 24 se profundizará en los aspectos emocionales implicados). Esta hipótesis concuerda con los resultados mostrados por Wang et al. (2007), en tanto que la corteza prefrontal derecha (asociada a emociones negativas y a los sistemas atencionales y de vigilancia) se activa delante de una situación estresante y se inhiben la corteza orbitofrontal y prefrontal izquierdas (asociadas a emociones positivas y a metas de tipo hedónico). El hecho de que estos mismos autores, 2 años más tarde, hayan encontrado este patrón de actividad más predominante en hombres refuerza la idea de que la respuesta de estrés en éstos se caracteriza por una tendencia a la lucha o a la huida. En el caso de las mujeres, como se ha mencionado, la respuesta de estrés parece asociarse a un aumento de actividad en el putamen, en la ínsula, en la corteza cingulada y en el estriado ventral. Como se ha estudiado en el capítulo 21, esta última estructura subcortical resulta crítica en el sustrato nervioso del placer y presenta receptores para la sustancia neurotransmisora dopamina y para las hormonas oxitocina y vasopresina, entre otras.

La mayor actividad mostrada por las mujeres en el estriado ventral, en el putamen y en la corteza cingulada, delante de un agente estresante, concuerda con la tendencia sugerida por Taylor et al. (2000) a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y a buscar cohesión social para su defensa delante de una amenaza. Esta activación diferencial mostrada por las mujeres, en comparación con los hombres, podría indicar un mecanismo neurobiológico intrínseco del cerebro femenino para activar los sistemas de refuerzo bajo una situación de estrés.

Diferentes trabajos electrofisiológicos y de neuroimagen han encontrado una asociación entre emociones positivas y negativas y la activación de la corteza prefrontal izquierda y derecha, respectivamente. Asimismo, niveles altos de actividad diferencial de la corteza prefrontal derecha se han asociado a un estilo afectivo negativo y a una supresión del sistema inmunitario. El hecho de que ante un agente estresante se dé una mayor activación en los hombres, en comparación con las mujeres, en la corteza prefrontal derecha y una supresión de la actividad en la corteza orbitofrontal izquierda podría constituirse como un correlato neural subyacente a las consecuencias negativas que el estrés tiene sobre la salud en los hombres con relación a la hipertensión, la supresión del sistema inmunitario y el abuso de sustancias.

Algunas evidencias parecen sugerir que la corteza prefrontal derecha podría desempeñar una función crítica de control y regulación de las emociones negativas, especialmente moderando e inhibiendo la actividad de la amígdala y de la corteza cingulada anterior dorsal, que se asocian a un afecto negativo. En las mujeres, en ausencia de este efecto amortiguador de la corteza prefrontal derecha, la activación persistente en situaciones de estrés de la corteza cingulada anterior dorsal podría hacerlas más vulnerables a trastornos del estado del ánimo. Teniendo presente el importante papel que desempeña la corteza prefrontal derecha en las funciones ejecutivas, en el control cognitivo, en la regulación emocional y en los procesos atencionales, diferentes autores sugieren que esta región podría ser un sustrato neural crítico subyacente a las respuestas de adaptación y de afrontamiento ante el estrés.

> En definitiva, podría haber una diferenciación cuantitativa y cualitativa con relación al género en las regiones cerebrales que se activan en la respuesta de estrés (sobre todo, cuando el agente es de tipo psicosocial). Además, las variaciones en cortisol se encontrarían asociadas con la actividad prefrontal asimétrica mostrada por los hombres, mientras que la activación de diferentes componentes límbicos (en especial, el estriado ventral) mostraría un menor grado de correlación con el cortisol, en el caso de las mujeres.

BELLEZA Y AMOR

¿Qué sucede con el amor romántico? Cuando estamos enamorados, nuestro mundo parece cambiar. Somos capaces de pasarnos horas enteras hablando con la persona de la que estamos enamorados, de tal forma que parece que el tiempo y el mundo se detienen a nuestros pies. Todos los demás factores y estímulos parecen perder su interés, y lo único que nos importa es interactuar con nuestro amor. Algo parecido sucede con las drogas. Un adicto a una determinada sustancia (p. ej., la heroína) puede llegar a perder el interés por otros factores de su vida (las relaciones sociales, el trabajo, el cuidado del cuerpo y de la salud, etc.), centrándose únicamente en todo lo que concierne a la droga. En el capítulo 21 hemos visto cómo el consumo de sustancias adictivas genera cam-

bios en el cerebro relacionados con los mecanismos de plasticidad. ¿Ocurre lo mismo con el enamoramiento?

Cuando estamos enamorados, cambia incluso nuestra visión del mundo. Pequeñas cosas, nimios estímulos que en circunstancias normales no suscitarían nuestro interés parecen evaluarse de otra forma. Las interpretaciones que podemos llevar a cabo de una determinada situación o contexto varían enormemente en función del estado en el que nos encontremos. Un enamorado puede obtener connotaciones y prestar atención a detalles que en otro estado sería bastante improbable que tuviera en cuenta. Por ejemplo, una persona enamorada percibirá el rocío presente en una flor, la puesta de sol en un atardecer o el olor de un determinado estímulo de forma diferente a como lo haría si no estuviera enamorado. ¿Qué sucede en nuestros cerebros que modifica nuestras percepciones de tal forma?

La pasión del amor crea en nosotros sentimientos de euforia y felicidad que suelen ser difíciles de describir. Desde un punto de vista cerebral, las áreas que se activan en respuesta a los sentimientos románticos se encuentran asociadas a las regiones que contienen altas concentraciones de dopamina. Como se ha estudiado con profusión en el capítulo 21, la dopamina desempeña un papel crítico en el refuerzo y la adicción. Además de este neurotransmisor, otras dos sustancias que se han relacionado con el amor romántico han sido la oxitocina y la vasopresina (v. apartado «Efectos hormonales sobre la conducta sexual»). El hipotálamo parece ser una de las regiones cerebrales críticas en la regulación de estas tres sustancias.

La oxitocina y la vasopresina se liberan en sangre durante el orgasmo, tanto en el hombre como en la mujer. Las concentraciones de ambas sustancias aumentan durante la fase de apego romántico y durante el emparejamiento. En las mujeres son, asimismo, liberadas durante el parto y cuando alimentan a su bebé mediante la lactancia materna. Parece que estas sustancias también se distribuyen en las regiones del cerebro que se activan durante el amor maternal. En el caso del hombre, la vasopresina se ha relacionado con la conducta social y con la agresión.

El amor, en sus estadios iniciales, después de todo, parece como si fuera una obsesión que monopoliza el pensamiento. Se ha podido demostrar que en los estadios iniciales del enamoramiento se da un decremento de los niveles de serotonina. Decrementos parecidos se han mostrado en pacientes con trastornos obsesivos. Asimismo, en estos estadios iniciales también parece haber una correlación entre el enamoramiento y el factor de crecimiento nervioso. Se ha visto que las personas que se acaban de enamorar presentan niveles más elevados de esta sustancia que las personas que no están enamoradas o aquellas que están en una relación estable duradera. La concentración de esta sustancia parece correlacionarse significativamente con la intensidad de los sentimientos románticos.

Diferentes trabajos han mostrado que el hipotálamo se activa tanto en relación con los sentimientos románticos como en relación con el placer y la activación sexual. No obstante, esta estructura no parece activarse con el amor maternal. Asimismo, tanto durante el deseo sexual como durante el enamoramiento tiene lugar un decremento de activación en regiones de la corteza frontal. La pasión que se observa durante el enamoramiento parece relacionarse con una suspensión temporal o con una laxitud de los criterios que utilizados para evaluar a otras personas. Hoy se sabe que estas funciones dependen de la corteza frontal.

Una cara atractiva, la activación sexual y la experiencia visual de algún estímulo hermoso, como una puesta de sol en primavera, parecen activar la corteza orbitofrontal. Por su parte, la cara de la persona amada y estímulos con alto contenido sexual activan dos regiones corticales: la corteza cingulada anterior y la ínsula. Además, se ha podido comprobar que tanto las caras atractivas como el rostro de la persona amada reducen la actividad de la amígdala y de la corteza prefrontal derecha. Esto sugiere que no solo se presenta un juicio menos severo cuando se está ante la persona amada, sino también cuando se está ante personas atractivas. El hecho de que una persona sea atractiva genera un juicio más positivo por parte de los otros, ya que desde un punto de vista neural quedan suspendidos los signos de evaluación de desconfianza a partir del rostro de la persona (este aspecto será abordado en el capítulo 25).

Como se ha señalado en el capítulo 3, la corteza orbitofrontal se halla conectada con diferentes áreas corticales y subcorticales (p. ej., la amígdala, la corteza cingulada anterior, el núcleo caudado, el putamen, etc.) que se encuentran implicadas en el enamoramiento.

Belleza y amor se encuentran íntimamente relacionados con el deseo erótico. Se ha de tener presente que un amor intenso normalmente implica un alto deseo sexual. Por otro lado, la atribución de la belleza está muy relacionada con el procesamiento que hacemos de la información emocional (Recuadro 22_2). ¿Procesan neuralmente la belleza de igual forma los hombres y las mujeres? Recientemente, un equipo de investigadores compuesto por miembros de la Universidad de las Islas Baleares, la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad de California y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha mostrado que la capacidad para apreciar la belleza difiere entre hombres y mujeres por lo que se refiere al cerebro. Estos investigadores han puesto de manifiesto que cuando las mujeres evalúan diferentes estímulos en relación con la belleza de éstos, se activan regiones en el lóbulo parietal de los dos hemisferios cerebrales, mientras que en el caso de los hombres dicha activación se da preferentemente en el hemisferio derecho. Es decir, los hombres sólo utilizan la mitad del cerebro para apreciar la belleza. Los autores sugieren que estas diferencias parecen el resultado de procesos evolutivos con relación a diferencias de género en lo que respecta a los correlatos neurales de coordinación y categorización de las estrategias espaciales utilizadas. Las diferencias encontradas entre mujeres y hombres en relación con la apreciación de la belleza podrían reflejar diferencias en las estrategias asociadas con la división de las labores en los ancestros homínidos: las mujeres estaban básicamente orientadas a la recolección, mientras que los hombres se orientaban a la caza. Un hombre cazador necesitaba interpretar las relaciones espaciales entre los estímulos de una forma determinada. Además, la atención se tenía que centrar en el animal al que se pretendía dar caza. Mientras tanto, la mujer tenía que encargarse de las labores de recolec-

Recuadro 22-2. Atribución subjetiva de la belleza y procesamiento emocional (X. Sánchez Martínez)

En el ser humano, las áreas encargadas de procesar las emociones básicas para la supervivencia han ido integrando a lo largo de la evolución nuevas funciones (v. capítulo 24). Por eso podemos experimentar infinidad de «sentimientos». Por ejemplo, la corteza orbitofrontal medial que está implicada en los procesos de recompensa, placer-deseo, toma de decisiones, evaluación, valor y juicio hacia los estímulos con contenido emocional, también interviene en la generación de la experiencia subjetiva de belleza. Cuando otorgamos el valor de bello a piezas de arte visual o musical (y probablemente también a otros estímulos o situaciones) se activan unas áreas muy concretas de la corteza orbitofrontal medial. Ambos estímulos, además de activar a las áreas auditiva y visual respectivamente, activan territorios de procesamiento emocional (en este caso la corteza orbitofrontal medial), y más, cuanto más bello es el valor que se les atribuye. En cambio, cuando algo nos parece feo, no se activa la corteza orbitofrontal medial, sí no la amígdala y algunas áreas de la corteza somatosensorial y motora del hemisferio izquierdo, y también en proporción al grado de fealdad.
Hay una especialización funcional en el cerebro para al menos dos tipos de juicios o experiencias, uno para aquellas con valor positivo o reforzador, y otras para las de valor negativo o aversivo, que además permiten medirse, al activarse más o menos en función del grado de belleza o fealdad subjetiva que desencadenan. El núcleo caudado se activa para la experiencia de belleza pero solo para el arte visual. El núcleo caudado es también un correlato neuronal del amor romántico, de ahí que belleza «visual» y enamoramiento vayan muchas veces de la mano. Por tanto la activación de la corteza orbitofrontal medial, junto con la de las áreas de percepción y procesamiento sensorial y otras áreas motivacionales, como el núcleo caudado serían determinantes en la experiencia subjetiva de belleza.

ción y del cuidado de la progenie. Las capacidades espaciales y atencionales que ésta debía poner en marcha diferían notablemente de las del cazador.

¡ Cuando estamos enamorados nuestro cerebro presenta unos patrones de activación muy diferentes de cuando no estamos enamorados.

ENAMORAMIENTO Y ELECCIÓN DE LA PAREJA

Uno de los aspectos en los que la plasticidad puede desempeñar un papel importante es en la conducta sexual y en sentimientos complejos como el amor. Desde un punto de vista antropológico, se sabe que el ser humano durante mucho tiempo desconoció que el acto sexual tenía como finalidad la reproducción. Esa separación del propósito originario de esta conducta puede constituirse como un rasgo característico de la plasticidad.

Cuando elegimos una pareja, ¿en qué nos fijamos? ¿Es amor lo que sentimos?, ¿nos fijamos en el físico, en la forma de ser, en la personalidad? Diferentes trabajos han mostrado que el ser humano presenta preferencias claras a la hora de elegir la pareja con la que realizar el acto sexual. Estas preferencias parecen estar relacionadas con diferentes rasgos morfológicos, como la razón existente entre la cintura y la cadera en el caso de las mujeres, y la altura y el índice de masa corporal en el caso de los hombres.

En 2005, Pawlowski y Jasienska pusieron de manifiesto que las preferencias sexuales de las mujeres parecían depender de la fase del ciclo en la que se encontraban durante la investigación y de la duración esperada en la relación. En este estudio se mostró que las mujeres tendían a preferir a los hombres más altos cuando se encontraban en la fase folicular de su ciclo menstrual (fase en la que son muy fértiles) y cuando las parejas se elegían para relaciones a corto plazo. De esta forma, estos resultados apuntan a que las mujeres que se encuentran en una fase potencialmente fértil de su ciclo menstrual y eligen a una pareja con la que podría ser menos probable embarcarse en la aventura de tener hijos, seleccionan los genes de hombres más altos. Otros trabajos han mostrado la existencia de una tendencia biológica a la elección de la pareja en función de la simetría corporal.

¡ Parece ser que a las personas más simétricas se las considera más atractivas. Es cierto que una mayor simetría es un indicador de menor probabilidad de errores genéticos y de fertilidad.

En definitiva, ¿se elige a la pareja libremente? ¿En qué grado la biología limita y determina? Por ejemplo, hay evidencias históricas de que en la época isabelina algunas mujeres se colocaban un trozo de manzana pelada debajo de la axila para que se fuera impregnando de su olor. Después entregaban la pieza a su amante como muestra de su amor.

¡ Algunos estudios han mostrado que el olor corporal puede ser un factor importante para la elección de la pareja, ya que el olor corporal puede proporcionar claves sobre la calidad genética de la pareja sexual, su estatus reproductivo e incluso su salud.

En animales, un rasgo clave en la elección por parte de las hembras de su compañero en las relaciones sexuales es la dominancia mostrada por el macho. Recientemente, Havlicek et al. han mostrado que las mujeres que se encuentran en la fase fértil de su ciclo menstrual prefieren el olor corporal de hombres que son más dominantes. Esta preferencia varía en relación con la situación en la que se halla la mujer, de tal forma que es mucho más fuerte en mujeres fértiles con relaciones estables que en mujeres fértiles solteras.

Cada vez son más las evidencias que sugieren una correlación entre la elección de la pareja, la preferencia por un olor determinado y la similitud genética en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El MHC es un grupo de genes que desempeñan un importante papel en el reconocimiento inmunitario de los tejidos propios y de los tejidos ajenos. Por este motivo, su descubrimiento fue un gran paso en el tema

de los trasplantes de órganos. Parece que sus productos constituyen una variedad de sustancias que, en conjunto, contribuyen a generar el olor corporal. Todas las personas tienen un olor corporal determinado. Seguro que el lector ha oído alguna vez las expresiones siguientes: «esa colonia no huele bien en su piel», «me encanta el olor de su cuerpo desnudo», «el olor de la piel de bebé resulta muy tierno», etc. Diferentes evidencias experimentales sugieren que muchas especies animales utilizan el olor corporal como una guía para identificar a posibles parejas con un MHC determinado. La preferencia por una pareja con un MHC diferente al del propio genotipo aumenta la heterocigosis de la progenie. Las posibles ventajas adaptativas son claras: se trata de un mecanismo que nos ayuda a evitar la endogamia, además de posibilitar que la progenie se muestre heterocigota para el MHC, lo que le confiere una mayor inmunocompetencia, es decir, una mejor capacidad del organismo para responder inmunológicamente a la presencia de virus, bacterias y otros microorganismos.

El MHC parece influir tanto en el reconocimiento de uno mismo como en las preferencias por la elección de la pareja.

Este último efecto se ha demostrado en roedores, en peces, en pájaros, en reptiles e incluso en el ser humano. Muchos mamíferos utilizan el olor corporal para proporcionar y obtener gran variedad de información en relación con el sexo, el tipo de especie, la edad, la colonia o la familia de procedencia, el estatus reproductivo y social, el estado maternal, etcétera.

Según algunos apuntes históricos, parece que en la Edad Media, los olores constituían un mecanismo de implementación habitual para el reconocimiento de individuos de las mismas familias y clanes. En algunas ocasiones, se ha sugerido que si despertáramos de repente en la plaza de una urbe medieval, podríamos sufrir una fuerte impresión por culpa de la amalgama de los penetrantes olores reinantes.

Recuérdese la novela del escritor alemán Patrick Süskind *El perfume: historia de un asesino*. La obra se publicó en 1985 bajo el título original *Das parfum, die geschichte eines mörders*, y constituyó un gran éxito literario en poco tiempo (Fig. 22-12). En ella, Patrick Süskind describe la historia de Jean-Baptiste Grenouille en la Francia del siglo XVIII. El protagonista de la obra es una persona con una capacidad extremadamente desarrollada del sentido del olfato. En la novela se muestra cómo Grenouille es capaz de guiarse en el entorno por medio del mundo del olfato. Para Grenouille todo son los olores: se mueve a partir de ellos, vive para ellos, disfruta y sufre por ellos. Desde su infancia Grenouille descubre que, a pesar de poder distinguir por el olor hasta la más ínfima criatura, él carece de olor propio. Las vocablos sólo tienen sentido para Grenouille si designan objetos mediante el olor. Por ello, el objetivo de su vida se centrará en intentar mantener el olor más puro, la esencia en sí misma. En la acertada adaptación cinematográfica del libro, llevada a cabo por Tom Tykwer y protagonizada por un camaleónico Ben Whishaw, la historia comienza el 17 de julio de 1738 en la ubicación parisina donde tiene lugar la combinación más pútrida de olores de la capital de Francia: el mercado. En ese contexto de hedionda y pestilencia es donde nace Jean-Baptiste Grenouille, entre el hedor de los bagazos de alimentos y de los desperdicios de pescado. Aquí es donde su madre lo pare y lo esconde bajo la mugrienta mesa en la que desolla y escama los pescados, determinada y dispuesta a dejar perecer a su hijo como a otros tantos que ha parido en las mismas condiciones. No obstante, el llanto de Grenouille delata el intento de infanticidio y condena a la muerte a su madre: sus primeros llantos en el mundo terminan con la vida de su propia madre. La película muestra esta escena de un modo en el que el espectador parece olería. Tom Tykwer, con una soberbia combinación de imágenes, evoca en el espectador el mundo de los olores: casi se puede llegar a oler con los ojos, sin necesidad de acudir a la plasticidad cerebral.

Figura 22-12. Detalle del cuadro *Ninfa y sátiro* del pintor francés Jean-Antoine Watteau. *El perfume: historia de un asesino* es la primera novela del escritor alemán Patrick Süskind (publicada en 1985 bajo el título original *Das parfum, die geschichte eines mörders*). La mayoría de las ediciones de la obra exhiben en la portada la pintura de Watteau, dado que la axila desnuda de Antíope encarna la atracción y la seducción por medio del olor corporal.

En ratones, se ha mostrado que los genes del MHC parecen estar implicados en el reconocimiento de los miembros de una misma familia y en el altruismo que los individuos muestran hacia los sujetos pertenecientes a su misma estirpe. En seres humanos, se ha mostrado que las mujeres tienden a

preferir el olor corporal de las personas que presentan un genotipo diferente de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Estos antígenos son moléculas que se hallan en la superficie de casi todas las células de un individuo. Es necesario tener presente que el HLA es el nombre dado al MHC en seres humanos (fig. 22-13).

En muchas especies se da preferencia por la selección de la pareja sexual en función del MHC. Algunos autores sugieren que esto podría tener dos ventajas adaptativas claras, como ya se ha señalado: en primer lugar, proporcionar un mecanismo de selección sexual en el que un sexo elige al otro para el beneficio de la progenie en relación con la diversidad de genotipos parentales (una progenie con heterocigosis para el MHC), lo que proporcionaría un aumento de la inmunocompetencia y una mayor resistencia a diferentes agentes patógenos y, en segundo lugar, un mecanismo de selección sexual para evitar la endogamia.

De todas formas, recientes trabajos parecen sugerir que la clave no se encuentra en potenciar al máximo la heterocigosis para el MHC, sino en optimizarla. Al respecto, en 2002, Jacob et al. mostraron que las mujeres muestran una tendencia a preferir el olor de los hombres que presentan un número intermedio de coincidencias en el HLA con el suyo propio, más que el olor de los hombres que presentan un HLA demasiado similar o demasiado diferente al suyo propio. Para llevar a cabo las pruebas olfatorias, estos investigadores seleccionaron a 45 mujeres solteras que nunca habían estado embarazadas.

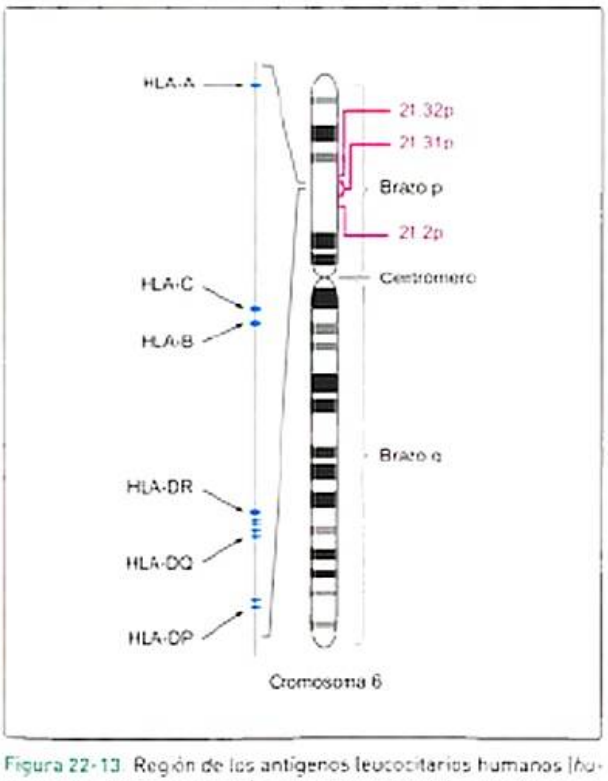


Figura 22-13. Región de los antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) en el cromosoma 6. Los HLA son moléculas que se hallan en la superficie de casi todas las células de un individuo. Es necesario tener presente que el HLA es el nombre dado al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en seres humanos.

Para la obtención de los olores corporales, los hombres debían llevar la misma camiseta interior durante 2 noches consecutivas. Para elegir las camisetas, las mujeres tenían que olerlas, desconociendo su procedencia.

Recientemente, Santos et al. han hallado que cuando las mujeres evalúan el olor del sudor de hombres, el nivel de dificultad para decidir si dicho sudor es agradable o desagradable aumenta a medida que el HLA resulta más similar entre hombre y mujer. Las repercusiones sociales que pueden tener estos resultados son notables. Muchas veces pensamos que elegimos a la pareja en función de su personalidad, su apariencia, sus aficiones comunes, etcétera. Seguramente nunca nos habíamos planteado que el olor corporal pudiera desempeñar un papel en dicha elección y que esto pudiera tener ciertas implicaciones adaptativas.

> **¡**
>
> De todas formas, se ha de partir de la idea de que la conducta sexual humana es extremadamente compleja y que responde a múltiples factores de diversa índole: educativos, sociales, biológicos, culturales, religiosos, etcétera.

En África oriental, los masais (también denominados maasai) son un pueblo de unos 900.000 individuos que habitan en Tanzania septentrional y en Kenia meridional. Para comunicarse utilizan un lenguaje nilótico llamado maa, aunque algunos hablan en suajili e incluso en inglés. Lo curioso del asunto, en relación con el tema que se está tratando, es que utilizan la orina de las vacas para untársela en el pelo. En el seno de esta cultura se da mucha importancia a las vacas, incluso para impregnarse con su olor y potenciar así el atractivo.

En nuestra cultura utilizamos caros perfumes que compramos en tiendas especializadas del ramo, como complemento de la imagen que queremos dar de nosotros mismos y con la intención potencial de aumentar nuestro atractivo personal. Muchas de las preferencias que consideramos naturales son en realidad aprendidas debido a los mecanismos de plasticidad de los que disponemos. El amor y la selección de la pareja no son excepciones.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ et al. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray–white composition of the human cerebrum. Neuroimage 2003;18:880–94.

Archer J. Does sexual selection explain human sex differences in aggression? Behav Brain Sci 2009;32:249–66.

Barrett CE, Keebaugh AC, Ahern TH, Bass CE, Terwilliger EF, Young LJ. Variation in vasopressin receptor (Avpr1a) expression creates diversity in behaviors related to monogamy in prairie voles. Horm Behav. 2013 Jan 28. doi:pii: S0018-506X(13)00021-4. 10.1016/j.yhbeh.2013.01.005.

Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. Neuroreport 2000;11:3829–34.

Benenson JF, Markovits H, Thompson ME, Wrangham RW. Under threat of social exclusion, females exclude more than males. Psychol Sci 2011;22:538–44.

Berkley KJ. Sex differences in pain. Behav Brain Sci 1997;20:371–80.

Bjorquist K, Osterman K, Kaukiainen A, Lagerspetz KMJ. Concomitants of physical, verbal and indirect aggression. Aggressive Behavior 1999;25:35.

Burgaleta M, Head K, Alvarez-Linera J et al. Sex differences in brain volumen are related to specific skills, not to general intelligence. InteEligence 2012;40:90-8.

Campbell A. Staying alive: evolution, culture, and women's intrasexual aggression. Behav Brain Sci 1999;22:203-14.

Ceci SJ, Williams WM. Sex differences in math-intensive fields. Curr Dir Psychol Sci 2010;19:275-9.

Cela-Conde CJ, Ayala FJ, Munar E et al. Sex-related similarities and differences in the neural correlates of beauty. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:3847-52.

Clayden JD, Jentschke S, Muñoz M et al. Normative development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. Cereb Cortex 2011;8:1738-47.

Dabbs JM, Barry Ruback R, Frady RL et al. Saliva testosterone and criminal violence among women. Pers Indiv Differ 1988; 269-75.

Del Giudice M, Booth T and Irving P. The distance between Mars and Venus: measuring global sex differences in personality. PLOsOne 2012; 7(1):e29265.

Goldstein JM, Jerram M, Poldrack R et al. Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 2005;25:9309-16.

Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cereb Cortex 2001;11:490-7.

Gomà M. Prosocial and antisocial aspects of personality in women: a replication study. Pers Indiv Differ 2001;30:1401-11.

Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. J Neurosci 1990;10:1286-91.

Gur RC, Turetsky BI, Matsui M et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. J Neurosci 1999;9:4065-72.

Haier RJ, Jung RE, Yeo RA et al. The neuroanatomy of general intelligence: sex matters. Neuroimage 2005;25:320-27.

Havlicek J, Roberts SC, Flegr J. Women's preference for dominant male odour: effects of menstrual cycle and relationship status. Biol Lett 2005;1:256-9.

Hoffman M, Gneezy U, List JA. Nurture affects gender differences in spatial abilities. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:14786-8.

Hyde JS, Mertz JE. Gender, culture, and mathematics performance. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:8801-7.

Jacob S, Mcclintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet 2002;30:75-9.

Johnson JG, Cohen P, Smailes EM et al. Television viewing and aggressive behavior during adolescence and adulthood. Science 2002;295:2468-71.

Kaukiainen A, Björkqvist K, Osterman K, Lagerspetz KMJ. Social intelligence and empathy as antecedents of different types of aggression. Ann NY Acad Sci 1998;794:364-6.

Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage 2007;36:1065-73.

Levay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 1991;253:1034-7.

Lohman DF, Lakin JM. Consistencies in sex differences on the Cognitive Abilities Test across countries, grades, test forms, and cohorts. Br J Educ Psychol 2009;79:389-407.

Luders E, Narr KL, Thompson PM et al. Gender differences in cortical complexity. Nat Neurosci 2004;7:799-800.

Magdol L, Moffitt TE, Caspi A et al. Gender differences in partner violence in a birth cohort of 21-year-olds: bridging the gap between clinical and epidemiological approaches. J Consult Clin Psychol 1997;65:68-78.

Maras A, Laucht M, Gerdes D et al. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. Psychoneuroendocrinology 2003;28:932-40.

Murphy DD, Segal M. Progesterone prevents estradiol-induced dendritic spine formation in cultured hippocampal neurons. Neuroendocrinology 2000; 72:133-43.

Pajer K, Gardner W, Rubin RT et al. Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry 2001;58:297-302.

Pawlowski B, Jasienska G. Women's preferences for sexual dimorphism in height depend on menstrual cycle phase and expected duration of relationship. Biol Psychol 2005;70:38-43.

Pope HG Jr, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2000;57: 133-40.

Raine A, Yaung Y, Narr KL et al. Sex differences in orbitofrontal gray as a partial explanation for sex differences in antisocial personality. Molecular Psyrhiatry 2012;16:227-36.

Roberts JE, Bell MA. Sex differences on a computerized mental rotation task disappear with computer familiarization. Percept Mot Skills 2000;91:1027-34.

Santos PS, Schinemann JA, Gabardo J, Bicalhomda G. New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. Horm Behav 2005; 47:384-8.

Sapienza P, Zingales L, Maestripieri D. Gender differences in financial risk aversion and career choices are affected by testosterone. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:15268-73.

Schmitt DP. Sociosexuality from Argentina to Zimbabwe: a 48-nation study of sex, culture, and strategies of human mating. Behav Brain Sci 2005;28:247-75.

Shah NM, Pisapia DJ, Maniatis S et al. Visualizing sexual dimorphism in the brain. Neuron 2004;43:313-9.

Sowell ER, Peterson BS, Kan E et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. Cereb Cortex 2007;17:1550-60.

Stern K, McClintock MK. Regulation of ovulation by human pheromones. Nature. 1998;392(6672):177-9.

Swaney WT, Curley JP, Champagne FA, Keverne EB. The paternally expressed gene Peg3 regulates sexual experience-dependent preferences for estrous odors. Behav Neurosci 2008;122:963-73.

Theodore M. Brown and Elizabeth Fee. Walter Bradford Cannon. Pioneer Physiologist of Human Emotions. Am J Public Health 2002;92(10):1594-95.

Valla JM, Ceci SJ. Can sex differences in science be tied to the long reach of prenatal hormones? Brain organization theory, digit ratio (2D/4D) and sex differences in preferences and cognition. Persp Psych Sci 2011;6:134-46.

van Honk J, Schutter DJ, Bos PA et al. Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:3448-52.

Wang J, Korczykowski M, Rao H et al. Gender difference in neural response to psychological stress. Soc Cogn Affect Neurosci 2007;2: 227-39.

Wegner KM, Kalbe M, Kurtz J et al. Parasite selection for immunogenetic optimality. Science 2003;301:1343.

Yamazaki K, Beauchamp GK. Genetic basis for MHC-dependent mate choice. Adv Genet 2007;59:129-45.

Revisiones

Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. Learn Mem 2009;16:248-66.

Archer J. Sex differences in aggression in real-world settings: a meta-analytic review. Rev Gen Psychol 2004;8:291-322.

Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. Science 2005; 310:819-23.
Bettencourt BA, Miller N. Gender differences in aggression as a function of provocation: a meta-analysis. Psychol Bull 1996;119:422-47.
Cahill L. Why sex matters for neuroscience. Nat Rev Neurosci 2006;7:477-84.
Jones CM, Braithwaite VA, Healy SD. The evolution of sex differences in spatial ability. Behav Neurosci 2003;117:403-11.
Nelson DJ, Brammer CN. A national analysis of minorities in science and engineering faculties at research universities. Norman: Diversity in Science Association and University of Oklahoma, 2010. Disponible en: http://cherry.ou.edu/~djn/diversity/Faculty_Tables_FY07/FinalReport07.htm.
Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. Nat Rev Neurosci 2007;8:536-46.
Pajer KA. What happens to «bad» girls? A review of the adult outcomes of antisocial adolescent girls. Am J Psychiatry 1998;155:862-70.
Sommer IE, Aleman A, Bouma A, Kahn RS. Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. Brain 2004;127:1845-52.
Taylor SE, Klein LC, Lewis BP et al. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. Psychol Rev 2000;107:411-29.
Wilson DS, Near D, Miller RR. Machiavellianism: a synthesis of the evolutionary and psychological literatures. Psychol Bull 1996;119:285-99.

Libros

Cannon W. The Wisdom of the Body. New York: Norton Pubs, 1939.
Ceci SJ, Williams WM. The mathematics of sex: how biology and society conspire to limit talented women and girls. New York: Oxford University Press, 2010.
Kimura D. Sex and cognition. Cambridge: MIT Press, 2000.
Niehoff D. The biology of violence: how understanding the brain, behavior and environment can break the vicious cycle of aggression. New York: Free Press, 1999.
Pfaff DA. Man and woman: an inside story. New York: Oxford University Press, 2011.
Pinker S. The better angels of our nature: why violence has declined. New York: Viking Penguin, 2011.
Redolar D. El cerebro estresado. Barcelona: UOC, 2011.
Redolar D. El cerebro cambiante. Barcelona: UOC, 2012.
Tobeña A. Anatomía de la agresividad humana. Barcelona: Galaxia Gutenberg, 2001.
Tobeña A. Cerebro y poder. Madrid: La Esfera de los Libros, 2008.
Tobeña A. El cerebro erótico. Madrid: La Esfera de los Libros, 2006.

Revisiones

de Boer A, van Buel EM, Ter Horst GJ. Love is more than just a kiss: a neurobiological perspective on love and affection. Neuroscience 2012;201:114-24.
Ishizu T, Zeki S. Toward a brain-based theory of beauty. PLoS One 2011;6(7):e21852.

Sueño y *arousal*

23

J. Fernández-Mendoza y M. D. Puhl

Resumen conceptual

- ✓ El sueño es una conducta compleja, regulada de forma circadiana por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y constituida de fases y microestados. Es decir, el sueño se caracteriza por una reducción del nivel de consciencia, pero también por cambios constantes en el organismo.
- ✓ Diferentes estructuras cerebrales controlan distintas fases del sueño. El tronco del encéfalo y el prosencéfalo basal están implicados principalmente en la regulación de las fases del sueño con movimientos oculares rápidos (sueño REM), mientras que el área preóptica ventrolateral del hipotálamo está implicada en la regulación del sueño sin dichos movimientos oculares (sueño no REM).
- ✓ El sueño sirve para la recuperación del metabolismo y de la homeostasis del organismo, es decir, para descansar.
- ✓ El sueño juega también un papel muy importante en la consolidación del aprendizaje, de forma tan especializada que distintas fases del sueño están implicadas en la consolidación de diferentes sistemas de memoria.
- ✓ Además, el sueño desempeña un papel crucial en el procesamiento emocional. De hecho, los ensueños, especialmente los que se recuerdan al despertar en pleno sueño REM, están cargados de emoción. Es decir, durante el sueño hasta los procesos cognitivos más complejos siguen en funcionamiento.
- ✓ Por todo ello, los trastornos del sueño producen alteraciones en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas.
- ✓ Algunos trastornos del sueño incluso representan un estadio premórbido de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.
- ✓ En este capítulo se estudiará qué es el sueño, qué mecanismos neurales lo regulan y qué funciones tiene.

Objetivos de aprendizaje

- Describir el sueño como una conducta regulada de forma circadiana y compuesta de fases y microestados.
- Analizar el papel del núcleo supraquiasmático del hipotálamo en la regulación de los ritmos circadianos.
- Entender las bases neurales del *arousal*, la vigilia y el sueño.
- Describir las distintas fases del sueño y sus bases neurales.
- Describir la implicación del hipotálamo y del tronco cerebral en la regulación del sueño.
- Relacionar el sueño con la cognición y la emoción.
- Analizar la implicación del sueño en la consolidación de la memoria y el aprendizaje.
- Entender el papel que desempeñan las distintas fases del sueño sobre la consolidación de diferentes sistemas de memoria.
- Analizar los efectos de la privación de sueño sobre los principales procesos cognitivos: atención, memoria y funciones ejecutivas.
- Describir los efectos de la privación de sueño sobre el procesamiento emocional y el sistema de refuerzo.
- Entender las bases neurales y la función de los ensueños.
- Describir los principales trastornos del sueño y aprender a distinguirlos.
- Analizar los efectos de los trastornos del sueño sobre la cognición y la emoción.

EL SUEÑO COMO CONDUCTA

Si se preguntara a cualquier persona que pase por la calle «¿qué es el sueño?», muchos no sabrían responder; otros lo harían diciendo para qué sirve («descansar»), pero sin decir qué es; y algunos lo definirían, a su manera, por la falta de conciencia. Dado que no se suele recordar lo que sucede mientras uno duerme, la mayoría de las personas tiende a considerar el sueño como un estado de conciencia más que como una conducta (v. cap. 28). Sin embargo, el sueño es una conducta. El cambio en la conciencia es indudable, pero mientras uno duerme se dan una gran cantidad de cambios en la conducta.

Definición

El sueño es un fenómeno universal entre los vertebrados. Prácticamente todos los mamíferos y aves duermen, así como los reptiles. Otros animales, como los peces y los antibios, entran en períodos de inactividad que podrían ser equivalentes al sueño. Sin embargo, sólo los mamíferos y las aves, vertebrados de sangre caliente, presentan períodos durante el sueño caracterizados por falta de tono muscular y movimientos oculares rápidos.

> El sueño, de acuerdo con una simple definición conductual, es un estado reversible caracterizado por una desconexión del entorno y una falta de respuesta hacia éste. El sueño se caracteriza típicamente, aunque no necesariamente, por el hecho de que la persona yace acostada, quiescente, con los ojos cerrados, además de todos los otros indicadores conductuales habitualmente asociados al dormir. Hasta la fecha no se dispone de una definición fisiológica del sueño, aunque sí de una descripción neurofisiológica.

Los laboratorios de sueño, utilizando la combinación de determinadas técnicas electrofisiológicas denominadas de forma conjunta polisomnografía (PSG), han podido observar que mientras uno duerme se produce una gran cantidad de cambios fisiológicos que definen estados conductuales muy distintos.

Fases y estructura del sueño

La PSG consiste en el registro simultáneo del electroencefalograma (EEG) –mediante electrodos situados en el cuero cabelludo en zonas centrales y occipitales–, del electromiograma (EMG) –mediante electrodos situados en la barbilla para detectar la actividad muscular– y del electrooculograma (EOG) –mediante electrodos situados en el canto externo de los ojos que registran los movimientos oculares. Además pueden utilizarse otros electrodos y transductores para registrar la frecuencia cardíaca, la respiración, la saturación de oxígeno en sangre, la tumescencia del pene, o los movimientos de las extremidades. La representación gráfica del sueño en un ser humano se denomina hipnograma, como el presentado en la figura 23-1. En él se puede observar la estructura del sueño, por ejemplo, la duración del sueño y el número de despertares o episodios de vigilia durante la noche. En la figura 23-1 se puede ver que el sueño no es un fenómeno lineal: durante el sueño se dan dos estados distintos: el sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) y el sueño no REM. Estos dos estados son tan distintos el uno del otro como ambos lo son de la vigilia.

Durante la vigilia quiescente, el EEG de un individuo sano muestra una actividad cerebral de fondo de bajo voltaje, con una mezcla de frecuencias en la que predominan la actividad alfa (8-12 Hz) y la actividad beta (13-30 Hz) (fig. 23-1). La actividad alfa se detecta en el EEG cuando la persona está tranquila, sin pensar excesivamente, y es prominente cuando los ojos están cerrados. La actividad beta indica que diferentes circuitos cerebrales están procesando información activamente, es decir, que la persona está alerta, prestando atención, concentrándose o pensando.

El sueño no REM se divide, a su vez, en cuatro fases, las cuales se definen en función del EEG. Estas cuatro fases (1-4) parecen seguir un continuo de profundidad del sueño. Así, el umbral de *arousal* es bajo en fase 1 y máximo en fase 4. El patrón del EEG durante el sueño no REM se caracteriza por estar sincronizado a baja frecuencia, presentando grafoelementos específicos como los *spindles* (o husos) del sueño y los complejos K, característicos de la fase 2, y las ondas lentas de alto voltaje, características de las fases 3 y 4 (fig. 23-1). La fase 1 se caracteriza por la aparición de actividad theta (3,5-7,5 Hz), la cual indica que la descarga de las neuronas de la corteza cerebral se va sincronizando cada vez más. Durante la fase 2, el EEG incluye también actividad theta, junto a *spindles* del sueño y complejos K. Los *spindles* del sueño son breves salvas de ondas de 12 a 14 Hz, que ocurren de dos a cinco veces por minuto durante las fases 2 a 4. Los complejos K son ondas agudas y repentinas que, a diferencia de los *spindles*, suelen observarse sólo durante la fase 2. Ocurren espontáneamente, con una frecuencia aproximada de uno por minuto, pero a menudo pueden ser provocados por un estímulo sonoro. Los complejos K son los precursores de las ondas lentas o delta (frecuencia menor que 3,5 Hz) de alta amplitud, las cuales se registran en las fases 3 y 4. Las fases 3 y 4 se distinguen entre sí, ya que en la fase 3 hay entre un 20 y un 50 % de actividad delta, mientras que en la fase 4 hay más de un 50 % de actividad delta y una tendencia a la hipersincronización. Las fases 3 y 4 en seres humanos se suelen agrupar y denominar conjuntamente *sueño de ondas lentas* (SOL); sin embargo, este término no debe confundirse con otro, utilizado por la bibliografía experimental con animales de laboratorio, que denomina SOL a todo el sueño no REM. La actividad mental durante el sueño no REM es mínima o fragmentaria. Una definición cruda del sueño no REM sería la de un cerebro relativamente inactivo en un cuerpo movible.

El sueño REM se identifica, además de por el registro del EEG, por los cambios en el registro del EMG y del EOG. Así, el sueño REM se caracteriza por una activación del EEG, una ausencia de tono muscular en el EMG (atonía muscular) y salvas de movimientos oculares rápidos en el EOG. El patrón del EEG durante el sueño REM es desincronizado y similar al de la vigilia activa por la presencia de ritmos rápidos (13-30 Hz) y de actividad theta (fig. 23-1). En algunas ocasiones

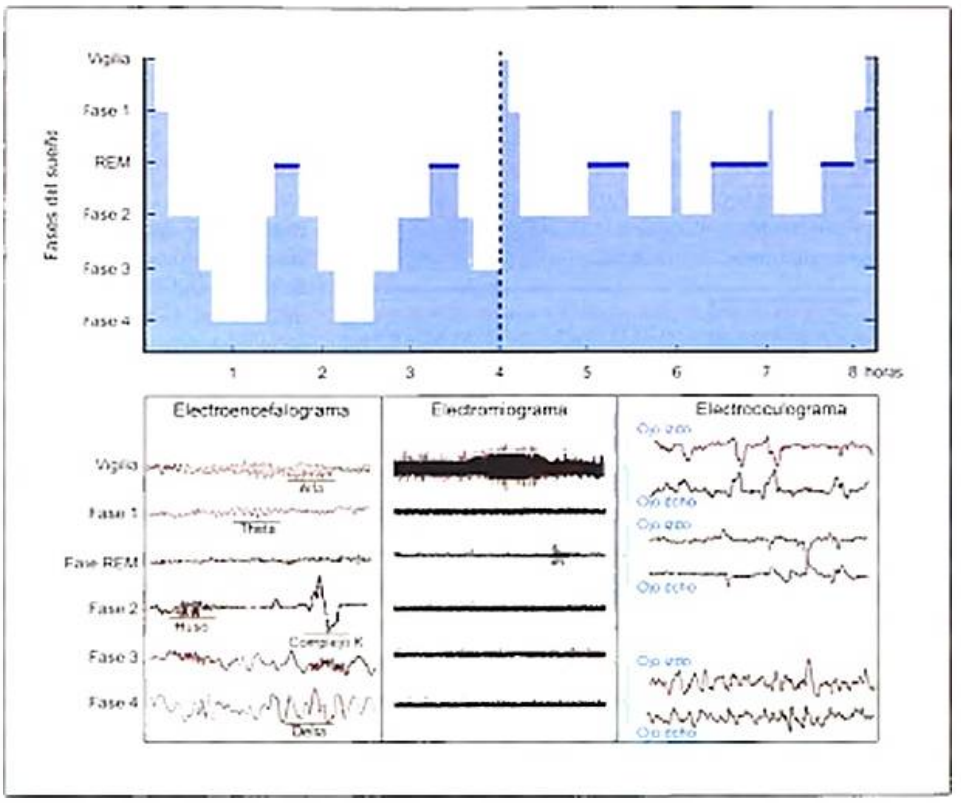


Figura 23-1. La representación gráfica del sueño registrado mediante polisomnografía (PSG) en un ser humano se denomina hipnograma. En este hipnograma se puede observar que el sueño de ondas lentas (fases 3 y 4 del sueño no REM) predomina durante la primera mitad de la noche, mientras que el sueño REM predomina durante la segunda mitad de la noche. El electroencefalograma, el electromiograma y el electrooculograma son las técnicas de registro electrofisiológico fundamentales de la PSG que permiten la cuantificación de las fases del sueño.

se pueden detectar también ondas en dientes de sierra, que preceden a los movimientos oculares rápidos. Durante el sueño REM se suprime el tono muscular mediante la inhibición de las motoneuronas espinales por parte de determinados núcleos del tronco del encéfalo. La actividad mental característica del sueño REM son los ensueños (también denominados sueños). Por lo tanto, una definición cruda del sueño REM es la de un cerebro muy activado en un cuerpo paralizado.

A finales de la década de 1939, Alfred Loomis publicó en *Journal of Experimental Psychology* la primera descripción detallada del sueño humano. Ésta caracterizaba el sueño en función de cinco estados según el EEG: alfa, de bajo voltaje (equivalente a la fase 1), con *spindles* de sueño, con *spindles* seguidos de actividad «aleatoria» (actividad equivalente a los actuales complejos K) y actividad «aleatoria» (actuales ondas lentas). El sueño REM se descubrió en la década de 1950 casi simultáneamente en Estados Unidos y en Francia. Los investigadores americanos Eugene Aserinsky y Nathaniel Kleitman lo denominaron *sueño REM*, por los característicos movimientos oculares rápidos, mientras que el neurofisiólogo francés Michel Jouvet lo denominó *sueño paradójico*, dada la paradoja de presentar un EEG muy activado y atonía muscular. A finales de la década de 1960 los investigadores americanos Allan Rechtschaffen y Anthony Kales incorporaron todos los hallazgos previos y publicaron el primer manual para la cuantificación estándar del sueño. Los criterios de ese manual han servido de base tanto para la caracterización del sueño aquí presentada como para los estudios clínicos y experimentales realizados hasta la fecha. En 2007, la *American Academy of Sleep Medicine*, AASM, publicó un nuevo manual para la cuantificación del sueño. Éste ha generado controversia tanto por sus nuevas normas y terminología como por sus especificaciones técnicas para el registro polisomnográfico y su cuantificación. Por ello, la investigación del sueño sigue basándose mayoritariamente en los criterios establecidos a finales de la década de 1960.

El sueño no REM y el sueño REM se alternan entre sí durante la noche. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos e incluye un episodio de sueño REM de unos 20 a 30 minutos. Por lo tanto, en un sueño de 8 horas se darán aproximadamente cuatro o cinco periodos de sueño REM. En el hipnograma de la figura 23-1 se puede observar que la mayor parte del sueño SOL (fases 3 y 4 del sueño no REM) ocurre durante la primera mitad de la noche, mientras que en los episodios siguientes de sueño no REM hay cada vez más cantidad de fase 2, y los episodios de sueño REM se van prolongando (v. Material web. Ejercicios de reflexión. Laboratorio de sueño: cuantificación de las fases del sueño).

Aunque el sueño REM no se divide en fases, muchos investigadores lo caracterizan como «tónico» o «fásico». En los gatos, la actividad fásica del sueño REM por excelencia son las ondas pontogeniculooccipitales (PGO), las cuales acompañan a las salvas de movimientos oculares rápidos. Las ondas PGO se denominan así por su origen en la protuberancia, específicamente en el complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal, y se propagan mayoritariamente hacia los núcleos geniculados del tálamo y, a continuación, a la corteza occipital. No obstante, las ondas PGO también se han detectado en otras regiones del encéfalo del gato, como el cerebelo, los núcleos oculomotores, la circunvolución cingu-

lada, la amígdala y el hipocampo, denominándose ondas «tipo PGO» al detectarse fuera de la vía pontogeniculooccipital. Dado que las ondas PGO no se pueden registrar con la PSG estándar, la actividad fásica que define al sueño REM en los seres humanos son los movimientos oculares rápidos, que ocurren típicamente en salvas seguidas de episodios relativamente quiescentes o tónicos, y que pueden ir acompañadas de sacudidas musculares ocasionales (*«twitches»*) e irregularidades cardiorrespiratorias (Recuadro 23-1).

¡ Las fases del sueño no REM (de la 1 a la 4) se definen por la actividad del EEG. El sueño SOL incluye las dos fases más profundas (3 y 4) del sueño no REM. Por su parte, el sueño REM se identifica, además de por el registro del EEG, por los cambios en el registro del EMG y del EOG. Aunque el sueño REM no se divide en fases, muchos investigadores lo caracterizan como «tónico» o «fásico». El sueño no REM y el sueño REM se alternan entre sí durante la noche. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos e incluye un episodio de sueño REM de unos 20 a 30 minutos.

NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

En este apartado se revisarán, en primer lugar, los mecanismos cerebrales que regulan los ritmos biológicos, como lo es el ciclo del sueño y la vigilia. En segundo lugar, se expondrán las estructuras cerebrales que regulan el nivel de activación general del organismo y mantienen la vigilia. Entre estas estructuras se encuentran el tronco del encéfalo, el hipotálamo y el prosencéfalo basal. Finalmente, se explicará cómo un sistema de neuronas, dentro del cual se encuentran las neuronas del área preóptica ventrolateral del hipotálamo, inhibe la actividad de los grupos neuronales del sistema de activación e inducen y mantienen el sueño. Asimismo, se examinará cómo el sueño no REM y el sueño REM se alternan entre sí a lo largo de la noche.

Control neural de los ritmos biológicos

Muchos procesos fisiológicos, y gran parte de la conducta del ser humano, siguen un ritmo regular. De estos ritmos biológicos tal vez los más evidentes sean aquellos que tienen una periodicidad de alrededor de 24 horas, los denominados ritmos circadianos. La alternancia sueño-vigilia, la curva de la temperatura corporal y la de la secreción de cortisol son ritmos circadianos endógenos, ya que se mantienen oscilantes en ausencia de información temporal externa, como la alternancia luz-oscuridad. De hecho, estos tres ritmos están íntimamente relacionados entre sí, existiendo en situaciones normales un acoplamiento casi perfecto entre los tres. Además, el nivel de activación del organismo no se mantiene invariable a lo largo de 24 horas; tanto durante la vigilia como durante el sueño el nivel de activación del organismo varía, y eso sí, no al azar.

> El término circadiano proviene del latín *circa*, «alrededor de», y *dies*, «día». Los ritmos circadianos, como el ciclo sueño-vigilia, tienen una periodicidad de aproximadamente 24 horas, es decir, de un día. Así, los ritmos ultradianos tienen una periodicidad inferior a las 24 horas (p. ej., la alternancia sueño no REM/sueño REM) y los ritmos infradianos, mayor que 24 horas (p. ej., el ciclo menstrual de la mujer).

La propensión al sueño es máxima durante la parte descendente de la curva de temperatura corporal, especialmente muy cerca de su nadir (momento en el que un ritmo biológico alcanza su valor mínimo), en torno a las 23:00 horas. Este pico máximo de propensión al sueño corresponde al período principal de sueño nocturno. Otro pico de propensión al sueño ocurre 9 horas después del mínimo de temperatura corporal, el cual explicaría el bache posprandial en el nivel de alerta y la tendencia a dormir la siesta entorno a las 15:00 horas.

Existen períodos de mínima o casi nula propensión al sueño. Estos períodos, uno matutino y otro vespertino, se denominan *zonas de mantenimiento de la vigilia*. La zona vespertina (o *zona prohibida para el sueño*) ocurre 8 horas antes del nadir del ritmo de la temperatura corporal y dura entre 2 y 3 horas. La zona matutina ocurre 4 horas después de dicho nadir. Como se muestra en la figura 23-5, estas tendencias diurnas al sueño están acopladas a los ritmos de la temperatura corporal y del cortisol. La secreción de cortisol es máxima durante las primeras horas de la mañana, presentando un pico tras el despertar, y es mínima a medianoche.

Recuadro 23-1. Ondas PGO en seres humanos

Desde la década de 1960 se han intentado detectar las ondas PGO en seres humanos, pero su registro ha sido infructuoso, ya que se necesita registrar la actividad electrofisiológica de regiones cerebrales profundas, como el tálamo, el mesencéfalo o la protuberancia. Las técnicas de neuroimagen funcional han confirmado la activación de ciertas regiones cerebrales de la vía pontogeniculooccipital durante los movimientos oculares rápidos del sueño REM, pero no han permitido detectar, identificar y caracterizar dichas ondas. Un estudio multidisciplinar de un equipo español ha detectado y caracterizado, por primera vez y de forma sistemática, ondas tipo PGO en un grupo de seres humanos mediante el registro de potenciales locales de campo en estructuras cerebrales profundas. Para ello, Fernández-Mendoza et al. utilizaron electrodos implantados para la estimulación terapéutica del núcleo subtalámico (uno de los núcleos principales de los ganglios basales) en pacientes con enfermedad de Parkinson y electrodos implantados para la estimulación terapéutica del hipotálamo posterior izquierdo en pacientes con cefalea en racimo. En la figura 23-2 se pueden observar las ondas tipo PGO registradas con cambio de polaridad en el núcleo subtalámico de un paciente con enfermedad de Parkinson. Estas ondas también se registraron en los pacientes con cefalea en racimo pero sin cambio de polaridad, lo que indicaba que el núcleo subtalámico podría participar en un sistema de activación ascendente implicado en la transmisión rostral de las ondas PGO durante el sueño REM.

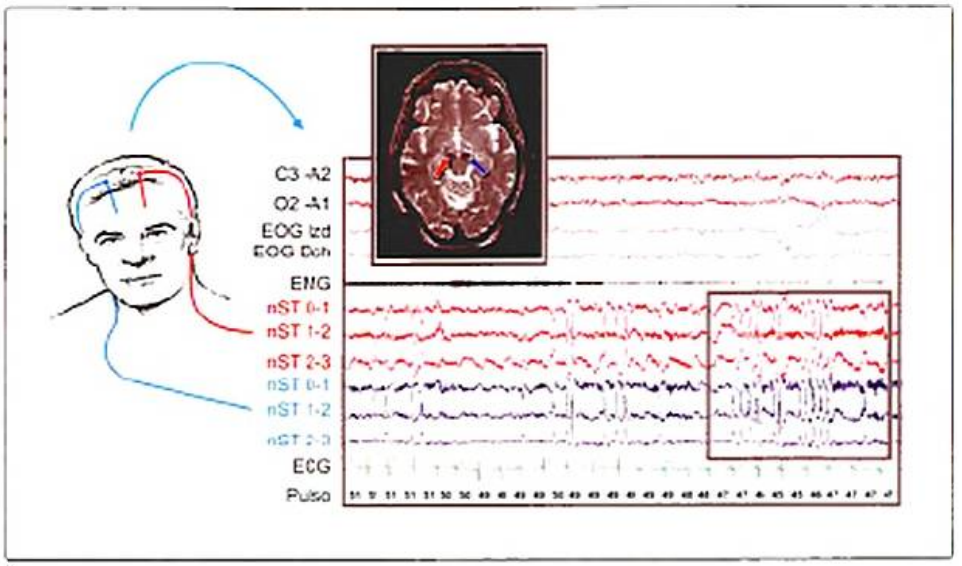


Figura 23-2. Registro bilateral de potenciales locales de campo con cambio de polaridad en los núcleos subtalámicos de un paciente con enfermedad de Parkinson durante una época (periodo de 30 segundos) de sueño REM. La imagen de resonancia magnética muestra la localización de los electrodos implantados para la estimulación terapéutica de dicho núcleo. Obsérvese que estas ondas tipo PGO (ondas pontogeniculooccipitales) ocurren de forma aislada durante el inicio de la época y en salvas o *cluster* durante los movimientos oculares rápidos. C3-A2: derivación central izquierda del electroencefalograma; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; EOG: electrooculograma; nST: núcleo subtalámico; O2-A1: derivación occipital derecha del electroencefalograma.

El ritmo de la temperatura corporal es el marcador fisiológico más utilizado para determinar la fase circadiana de un individuo.

El reloj biológico principal que regula cuándo debe ocurrir el sueño o la vigilia también regula la mayoría de los ritmos circadianos conductuales y fisiológicos. Este reloj biológico principal está situado de forma bilateral en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior y tiene, obviamente, proyecciones recíprocas con los centros neurales que regulan el sueño y la vigilia, los cuales se revisarán en los siguientes apartados. El núcleo supraquiasmático recibe información del sistema visual para que la luz pueda sincronizar la mayoría de los ciclos de actividad. Las fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el núcleo supraquiasmático configuran la vía retinohipotalámica. Por otro lado, los axones de las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, una sustancia fotoquímica, proyectan también hacia el área preóptica ventrolateral, el tálamo y los núcleos olivares pretectales. En el control de los ritmos biológicos participa además la glándula pineal, la cual segrega durante la noche la hormona melatonina en respuesta a las aferencias del núcleo supraquiasmático. Esta hormona actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro, incluido el núcleo supraquiasmático, y controla la secreción de otras hormonas y distintos procesos fisiológicos y conductuales. Los axones eferentes del núcleo supraquiasmático responsables de la organización del ciclo sueño-vigilia terminan en la zona subparaventricular. La parte ventral de la zona subparaventricular proyecta al núcleo dorsomedial del hipotálamo, el cual a su vez proyecta a diversas regiones cerebrales, entre ellas, el área preóptica ventrolateral y las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral (Fig. 23-4). Las proyecciones al área preóptica ventrolateral son inhibidoras y, por lo tanto, favorecen el sueño, mientras que las proyecciones a las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral son excitadoras y favorecen la vigilia. De esta forma, estos circuitos neurales permiten la interacción entre la regulación circadiana y los mecanismos que controlan la homeostasis sueño-vigilia.

El hecho de que la lesión del núcleo supraquiasmático altere el patrón circadiano del ciclo sueño-vigilia sin alterar la cantidad de sueño sugiere que existe una tendencia fisiológica a obtener una determinada cantidad de sueño (Recuadro 23-2); es decir, que el sueño es un proceso regulado por la homeostasis. El modelo de los dos procesos de Borbely postula fundamentalmente que la regulación del sueño está controlada por un proceso circadiano, que se corresponde con el reloj circadiano endógeno (núcleo supraquiasmático), y por un proceso homeostático, que depende de la duración del sueño y de la vigilia precedentes (Fig. 23-5). El proceso homeostático controlaría la cantidad de sueño que necesita una persona, es decir, calcularía la cantidad de «deuda» de sueño que adquiere la persona durante las horas de vigilia. Esta deuda se correspondería con la acumulación de alguna sustancia química durante la vigilia que generaría la necesidad de dormir. A lo largo de los años se han aislado varios péptidos que parecen ser factores inductores del sueño. Entre ellos se encuentran la adenosina, las citocinas proinflamatorias interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), la prostaglandina D_2 y el factor liberador

Recuadro 23-2. Lesión del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior

La lesión de este núcleo en ratas provoca que el sueño ocurra en episodios que se distribuyen al azar a lo largo del día y de la noche. Sin embargo, estas ratas lesionadas siguen durmiendo la misma cantidad de tiempo que las ratas ilesas; es decir, la lesión del núcleo supraquiasmático altera el patrón circadiano pero no afecta a la cantidad total de sueño.

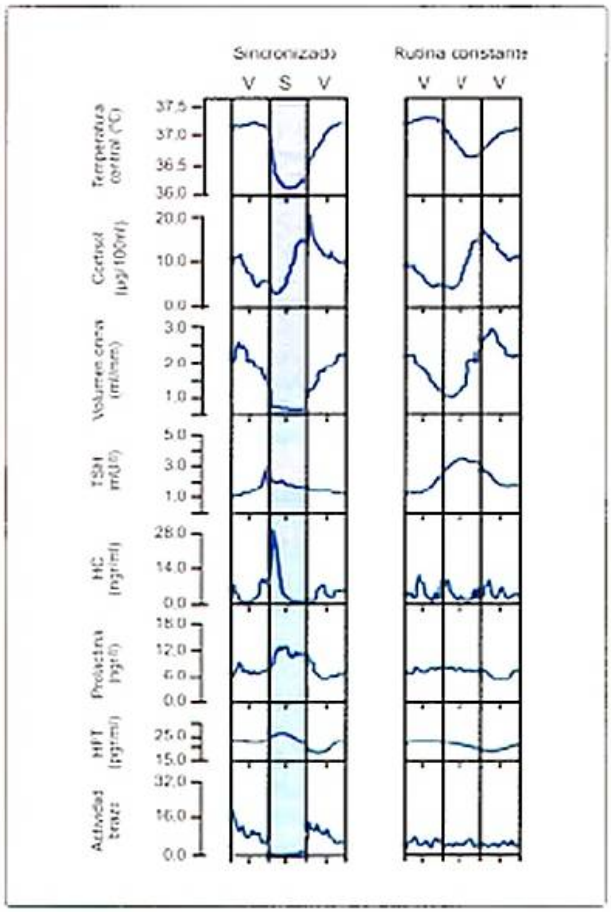


Figura 23-3. Representación gráfica de los perfiles temporales de distintas variables fisiológicas. El sombreado en color azul claro representa el periodo de oscuridad o sueño en condiciones normales cuando se sigue un horario regular de sueño-vigilia; obsérvese la sincronización y el acoplamiento de las distintas variables fisiológicas. En condiciones de rutina constante, cuando no hay claves externas que indiquen en qué momento temporal se está del ciclo luz-oscuridad, la mayoría de estas variables fisiológicas continúan manteniendo una ritmicidad circadiana, es decir, son ritmos endógenos. HC: hormona del crecimiento; HPT: hormona paratiroidea; S: sueño; TSH: tirotropina; V: vigilia.

de hormona del crecimiento. Ahora se sabe que el nivel de adenosina, un neuromodulador nucleósido, va aumentando progresivamente, especialmente en el prosencéfalo basal, a medida que se prolonga la vigilia, provocando así la somnolencia. Luego el nivel disminuye ligeramente durante el sueño.

> Los estudios de privación de sueño han servido para confirmar el modelo de los dos procesos de Borbely. Tras ser privada totalmente de sueño, una persona no duerme el doble de horas la noche siguiente para suplir el sueño perdido, sino que aumenta la cantidad de sueño SOL y se duplican la densidad y potencia de ondas delta (0,5-2 Hz) durante el sueño. Por lo tanto, ambos parámetros se consideran marcadores electroencefalográficos del proceso homeostático.

> La interacción con el medio se caracteriza por ciclos en la actividad física, la temperatura corporal, la secreción de hormonas como el cortisol, el sueño, y otros cambios fisiológicos. Los ritmos circadianos (de aproximadamente 24 horas de duración) se encuentran controlados por relojes biológicos cerebrales. El núcleo supraquiasmático recibe información del sistema visual para que la luz pueda sincronizar la mayoría de los ciclos de actividad. La actividad neuronal de este núcleo se relaciona con el ciclo de día y noche y su lesión altera la mayor parte de los ritmos circadianos.

Control neural del *arousal* y la vigilia

En la década de 1930, Constantin von Economo observó que los pacientes con encefalitis letárgica presentaban lesiones en la unión entre el mesencéfalo y el diencéfalo. Así, propuso la existencia de un sistema de activación ascendente que se originaba en el tronco del encéfalo y que mantenía el prosencéfalo «despierto». A finales de la década siguiente, Giuseppe Moruzzi y Horace Magoun demostraron de forma experimental la existencia de una vía de activación ascendente que se originaba en la protuberancia rostral, se extendía por la formación reticular mesencefálica y activaba de forma difusa la corteza cerebral. A partir de entonces se acuñó el concepto de *sistema de activación reticular ascendente* (SARA), el cual implica que el mantenimiento de la vigilia, la capacidad de estar despierto o de mantener la alerta, se fundamenta en la activación general del organismo.

> En este capítulo el término neurofisiológico *arousal* es equivalente a «activación»; por lo tanto, «hiperactivación» será equivalente a *hyperarousal*.

Los centros cerebrales del sistema de activación ascendente se componen de grupos neuronales que producen y utilizan neurotransmisores como la acetilcolina –prosencéfalo basal y complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal de la protuberancia–, noradrenalina –el *locus coeruleus*–, dopamina –el área tegmental ventral–, serotonina (5-HT) –los núcleos del rafe– e histamina –los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior.

> Las proyecciones ascendentes de la formación reticular se separan en dos vías antes de inervar de forma difusa la corteza cerebral: una vía dorsal, a través del tálamo, y otra ventral, a través del área tegmental ventral, el hipotálamo lateral y el prosencéfalo basal. Las proyecciones descendentes de la formación reticular activan directamente las neuronas del bulbo y de la médula espinal.

Las vías ascendentes son responsables de la activación cortical, mientras que la actividad somática, especialmente en estados de hiperactivación, está mediada principalmente por

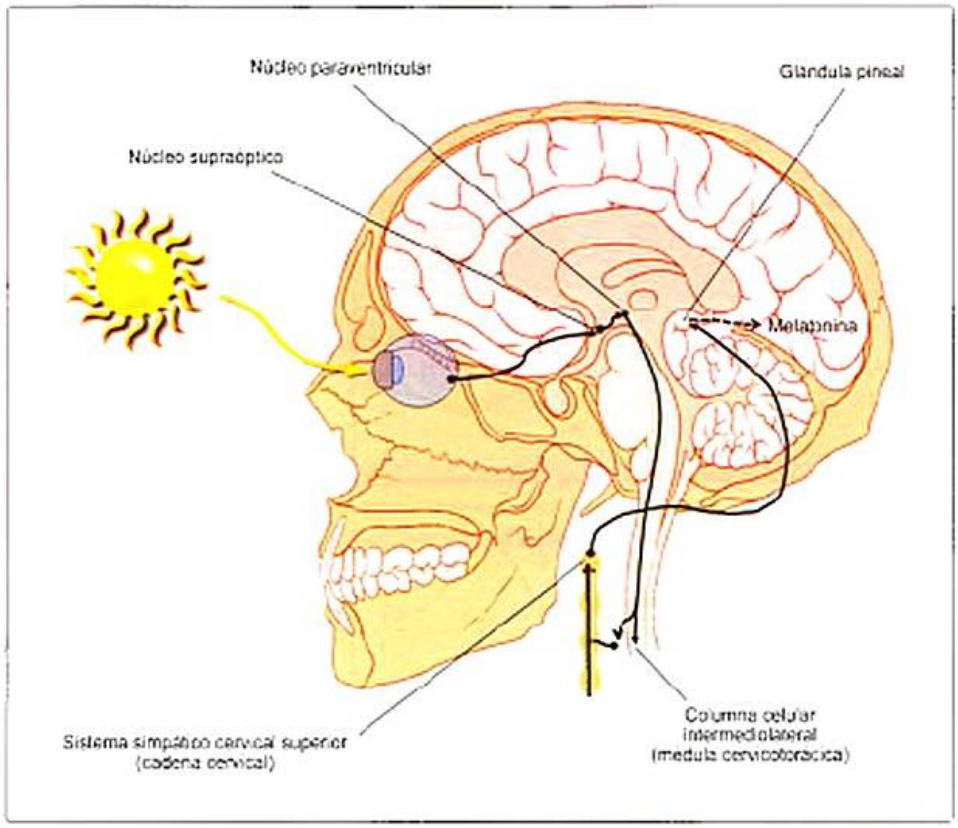


Figura 23-4. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior es el reloj biológico principal. Recibe información del sistema visual a través de la vía retinohipotalámica y proyecta a estructuras fundamentales para la regulación del sueño como el núcleo paraventricular o el área preóptica ventrolateral. Los axones de las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina proyectan también hacia el área preóptica ventrolateral. La glándula pineal segrega durante la noche la hormona melatonina en respuesta a las aferencias del núcleo supraquiasmático.

las vías descendentes que proyectan sobre las motoneuronas y los núcleos del sistema neurovegetativo, tanto simpático como parasimpático. En la figura 23-5 se presentan gráficamente estas vías de activación ascendente y descendente. Más adelante se tratará el papel principal que desempeñan en el control y el mantenimiento de la vigilia.

En la figura 23-5 se puede observar que la vía dorsal asciende hacia el tálamo y activa las neuronas talámicas de relevo, las cuales son cruciales para la transmisión de información a la corteza cerebral. Los núcleos colinérgicos del tronco del encéfalo con la mayor cantidad de proyecciones hacia los núcleos talámicos reticulares y de relevo son los del complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal. Las neuronas del complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal están muy activas durante la vigilia y el sueño REM, el cual se caracteriza fundamentalmente por activación cortical, movimientos oculares rápidos y atonia muscular. Al contrario, estas neuronas están muy poco activas durante el sueño no REM, especialmente durante las fases 3 y 4 de éste, cuando la actividad cortical se caracteriza por ondas delta (< 3,5 Hz).

La proyección de las neuronas colinérgicas del complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal hacia el núcleo reticular del tálamo es crucial, ya que este núcleo está situado entre los núcleos de relevo y la corteza cerebral y funciona como una puerta que puede bloquear la transmisión entre el tálamo y la corteza cerebral. Esta función de apertura es muy importante para el mantenimiento de la vigilia. Además, los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo también están implicados en la activación cortical; a ellos llegan proyecciones desde la formación reticular, el complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal, el *locus caeruleus*, los núcleos del rafe y el núcleo parabraquial. Las neuronas glutamatérgicas protuberanciales, subtalámicas y talámicas también están implicadas en esta vía dorsal de activación ascendente.

La vía ventral del sistema de activación ascendente no pasa por el tálamo, sino que activa directamente las neuronas del hipotálamo lateral y del prosencéfalo basal, las cuales activan a su vez toda la corteza cerebral. Esta vía se origina en los centros monoaminérgicos del tronco del encéfalo y del hipotálamo caudal, los cuales incluyen los siguientes grupos de neuronas: las noradrenérgicas del *locus caeruleus*, que proyectan de forma difusa desde la protuberancia dorsal hacia la neocorteza, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, regulando la activación del sistema neurovegetativo; las serotoninérgicas de los núcleos del rafe localizados en la región bulbar y protuberancial de la formación reticular; las dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal ventral, y las histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares del hipotálamo, que proyectan principalmente a la corteza cerebral, al tálamo, a los ganglios basales, y al prosencéfalo basal. Las neuronas hipocretinérgicas o melaninérgicas del hipotálamo lateral y las neuronas del prosencéfalo basal, que contienen tanto acetilcolina como ácido γ-aminobutírico (GABA), modulan y potencian las proyecciones activadoras de los núcleos tuberomamilares hacia la corteza cerebral.

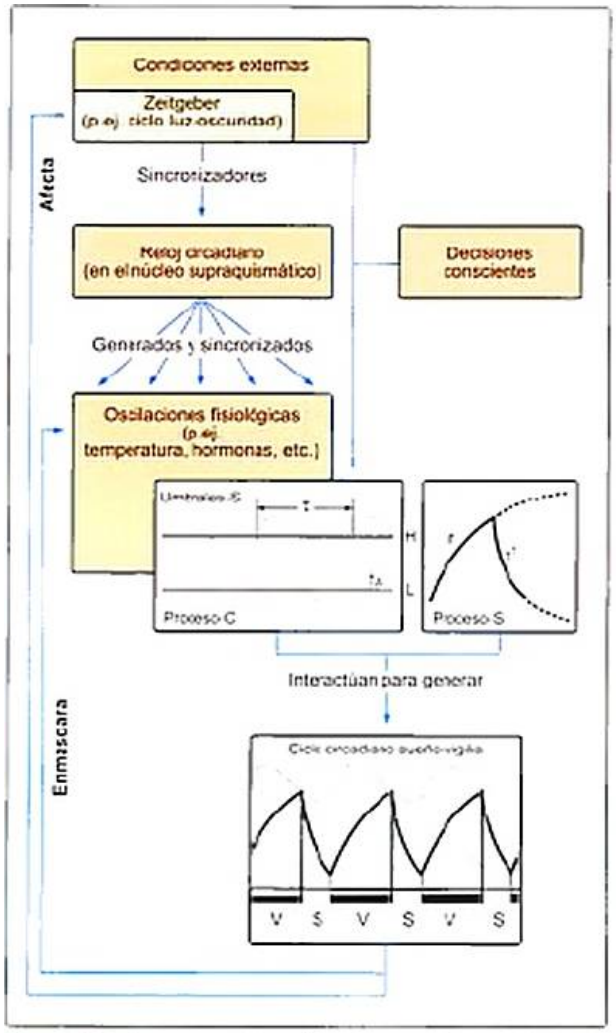


Figura 23-5. Representación gráfica de la versión actualizada del modelo de los procesos homeostático (S) y circadiano (C) de regulación del sueño. A: umbral alto, B: umbral bajo, S: sueño, V: vigilia.

¡ Las neuronas noradrenérgicas del *locus cœruleus*, serotoninérgicas de los núcleos del rafe e histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares componen los núcleos monoaminérgicos que forman parte de la vía ventral. La actividad de estas neuronas es alta durante la vigilia, baja durante el sueño no REM y mínima durante el sueño REM. La mayoría de las neuronas del prosencéfalo basal, en especial las colinérgicas, están muy activas tanto durante la vigilia como durante el sueño REM.

› Las lesiones de la vía ventral de activación ascendente, en especial aquellas realizadas sobre el hipotálamo lateral y el mesencéfalo rostral, producen efectos devastadores sobre el nivel de activación, llevando al estupor o incluso al coma.

En 1998, casi de forma simultánea, el investigador español Luis de Lecea y el investigador japonés Masashi Yanagisawa

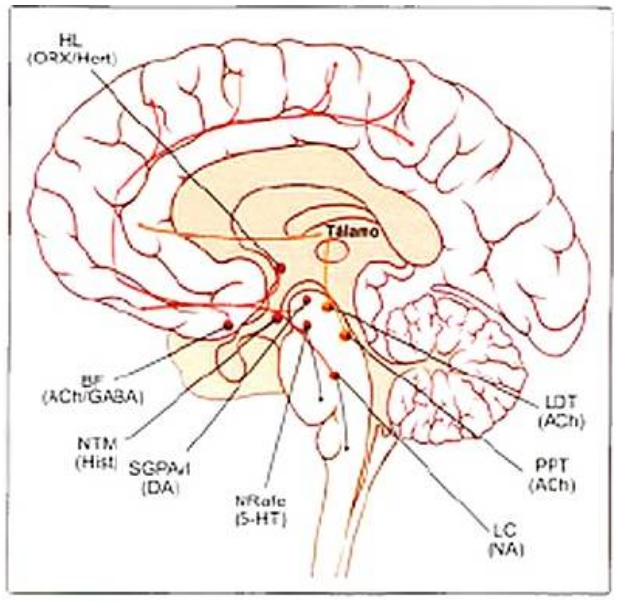


Figura 23-6. Vías del sistema de activación ascendente y descendente. La vía dorsal está representada por flechas continuas de color naranja y la vía ventral, por flechas continuas de color rojo. La proyección descendente de la formación reticular está representada por flechas continuas de color azul. 5-HT: serotonina; ACh: acetilcolina; BF: prosencéfalo basal; DA: dopamina; GABA: ácido γ-aminobutírico; His: histamina; HL: hipotálamo lateral; LC: *locus cœruleus*; LDT: núcleo tegmental laterodorsal; NA: noradrenalina; NRafe: núcleos del rafe; NTM: núcleo tuberomamilar; ORX/Hcrt: neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas del hipotálamo lateral; PPT: núcleo tegmental pedunculopontino; SGPAvl: sustancia gris periacueductal ventrolateral.

descubrieron que las neuronas del hipotálamo lateral utilizan péptidos como neurotransmisores. El primero denominó a estos péptidos hipocretinas –por su similitud estructural con la secretina– y el segundo los denominó orexinas –por su supuesta actividad estimulante del apetito. El hipotálamo lateral utiliza también la melanina como neurotransmisor. Las neuronas hipocretinérgicas y melaninérgicas, pese a estar restringidas a una localización específica del hipotálamo lateral, envían proyecciones en paralelo hacia distintas regiones del encéfalo, entre ellas el propio hipotálamo, la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el área tegmental ventral, el *locus cœruleus*, y los núcleos del rafe.

En la figura 23-7 se representan gráficamente los sistemas hipocretinérgico y melaninérgico en el cerebro de la rata. Sus características neuroanatómicas, que tradicionalmente se han considerado típicas del sistema monoaminérgico, sugieren que el sistema hipocretinérgico modula la activación cortical y emocional. Por ejemplo, estas neuronas modulan y potencian las proyecciones activadoras de los núcleos tuberomamilares hacia la corteza cerebral.

El hipotálamo lateral es un área cerebral principal que recibe proyecciones de diversos grupos neuronales. Por un lado, recibe proyecciones descendentes que provienen del sistema límbico (p. ej., núcleo central de la amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal), del prosencéfalo basal, de otros núcleos del hipotálamo (p. ej., el dorsomedial y el paraventricular) y del tálamo. Por otro lado, recibe proyecciones ascendentes que

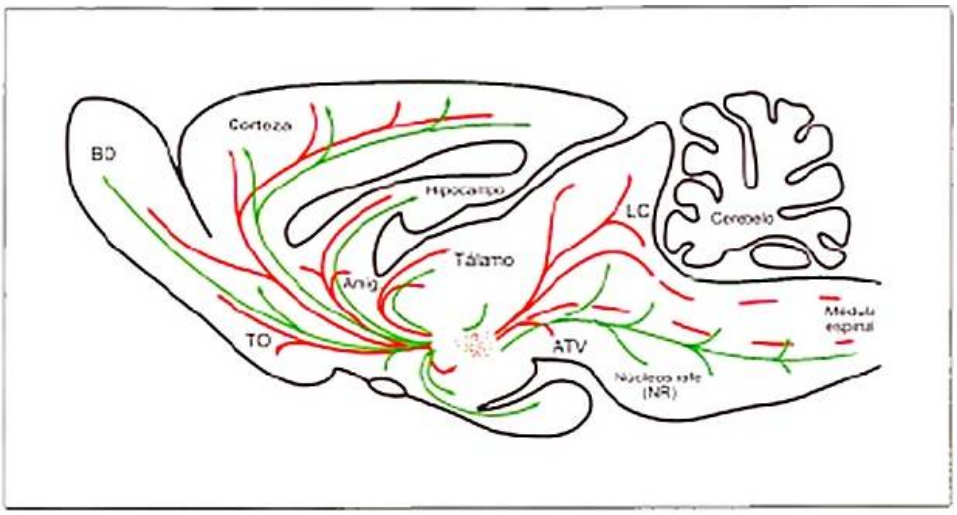


Figura 23-7. Distribución neuroanatómica de los sistemas hipocretinérgico y melaninérgico en el cerebro de la rata. El sistema hipocretinérgico está representado por flechas continuas de color rojo y el sistema melaninérgico, por flechas continuas de color verde. Los puntos representan la localización y la cantidad relativa de neuronas que expresan hipocretina o melanina. Obsérvese que ambos sistemas proyectan a los centros del sistema de activación ascendente: las neuronas noradrenérgicas del *locus cœruleus*, histaminérgicas del hipotálamo posterior, colinérgicas del prosencéfalo basal, serotoninérgicas de los núcleos del rafe y dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV). Además, también lo hacen hacia la amígdala y a la corteza cerebral, tubérculo y bulbo olfatorio. Modificado de Adamantidis y de Lecea, 2008, con autorización.

provienen de los centros troncoencefálicos del sistema de activación. Por lo tanto, este sistema está altamente interconectado con una red de neuronas glutamatérgicas, GABA-érgicas, dopaminérgicas y colinérgicas.

Las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral están muy activas durante la vigilia y disminuyen su actividad durante el sueño, mientras que las neuronas melaninérgicas están también activas durante el sueño REM. En particular, las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral muestran mucha actividad durante las transiciones de sueño REM a vigilia, lo que facilita el despertar.

En resumen, las proyecciones talamocorticales, hipotalamocorticales y prosencefalocorticales activan la corteza cerebral de forma continua y difusa, pudiéndose observar durante la vigilia un EEG de bajo voltaje o un EEG activado en el que predomina una mezcla de frecuencias de baja amplitud, fundamentalmente actividad theta (4-8 Hz) y beta (13-30 Hz). En estados de baja activación (vigilia tranquila y relajación), disminuye ligeramente la actividad beta y predomina la actividad alta (8-12 Hz) en el EEG. Los circuitos y centros neurales encargados de regular la activación cortical mantienen una relación recíproca con las estructuras que regulan la vigilia. Ambos sistemas mantienen también, a través de la sustancia gris periacueductal ventral una relación recíproca con las estructuras que regulan el sueño. Es decir, la activación que producen muchas de las estructuras descritas en este apartado es necesaria, pero no suficiente, para el mantenimiento de la vigilia y, por lo tanto, su «desactivación» es igualmente necesaria pero no suficiente para la inducción y mantenimiento del sueño.

Control neural del sueño

Los estudios de transección del encéfalo en gatos y los registros del EEG realizados desde la década de 1930 fueron el inicio de los estudios que destronaron el paradigma que consideraba el sueño como un estado unitario, en favor del concepto de un proceso compuesto por dos estados distintos: el sueño paradójico o REM y el sueño no REM. En la actualidad se sabe que sistemas neurales distintos, que interactúan entre sí, controlan la vigilia y los estados REM y no REM. En la figura 23-8 se representa gráficamente el circuito de control neural del sueño no REM.

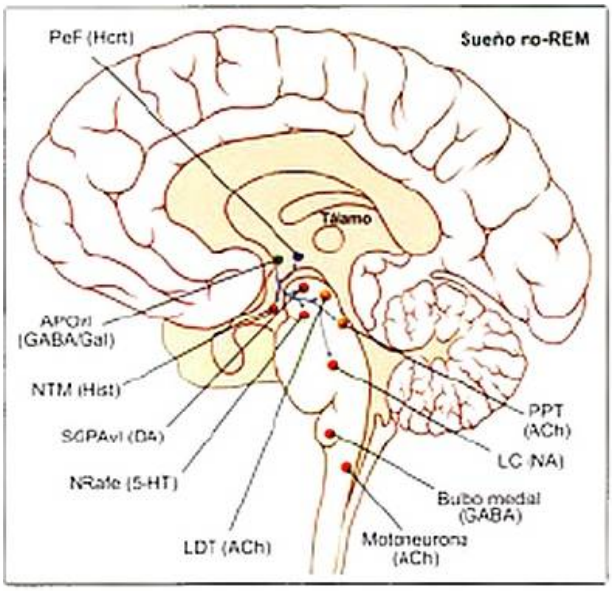


Figura 23-8. Proyecciones del área preóptica ventrolateral (APOvl) sobre los principales componentes del sistema de activación ascendente. Se incluyen los grupos neuronales monoaminérgicos (rojo) como los de los núcleos tuberomamilares (NTM), los de los núcleos del rafe (NRafe) y los del *locus cœruleus* (LC). El APOvl también inerva las neuronas del hipotálamo lateral, incluyendo las neuronas perifornicales (PeF) hipocretinérgicas (Hcrt), y las interneuronas colinérgicas (ACh; amarillo) de los núcleos tegmentales pedunculopontino (PPT) y laterodorsal (LDT). 5-HT: serotonina; GABA: ácido γ-aminobutírico; gal: galanina; His: histamina; NA: noradrenalina.

La mayoría de las neuronas que controlan el sueño no REM se localizan fundamentalmente en el área preóptica ventrolateral del hipotálamo. La actividad de las neuronas del área preóptica ventrolateral aumenta durante el sueño y su lesión la suprime. Estas neuronas sintetizan y usan GABA como neurotransmisor y envían axones inhibidores a las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral, histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares, colinérgicas de la protuberancia dorsal, serotoninérgicas de los núcleos del rafe y noradrenérgicas del *locus ceruleus*. Es decir, cuando las neuronas del área preóptica ventrolateral se activan, suprimen la actividad de las neuronas del sistema de activación, permitiendo así que el sueño ocurra. Además, las neuronas del área preóptica ventrolateral reciben aferencias inhibidoras de las mismas regiones que ellas inhiben, entre las que se incluyen los núcleos tuberomamilares histaminérgicos, los núcleos del rafe serotoninérgicos y el *locus ceruleus* noradrenérgico.

> Clifford Saper, neurólogo de la Universidad de Harvard, formuló el modelo *flip-flop* de regulación del sueño y la vigilia. En castellano, la electrónica digital utiliza el término «biestable» o «basculante» para referirse a un sistema oscilador capaz de permanecer en un estado determinado o en el contrario, como un interruptor (Fig. 23-9).

Dado que las neuronas de estas regiones se inhiben mutuamente, no es posible en condiciones normales que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo. Esta inhibición recíproca sería similar a un circuito *flip-flop*, en el que el organismo sólo puede estar en uno de dos estados en un momento determinado —«encendido» (*on*) o «apagado» (*off*)—, como un interruptor. Las neuronas hipocretinérgicas estabilizarían este mecanismo *flip-flop* entre vigilia y sueño a través de sus conexiones excitadoras con las neuronas de la vigilia, inclinando la actividad del interruptor hacia el estado de vigilia. Durante el periodo de vigilia del ciclo día-noche, las neuronas hipocretinérgicas reciben una señal excitadora del reloj biológico que controla los ritmos de vigilia y sueño. Además, estas neuronas reciben la inhibición del área preóptica ventrolateral, lo que significa que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina pueden, en última instancia, superar a la excitación que reciben las neuronas hipocretinérgicas, pudiendo así manifestarse el sueño.

Conforme a los estudios neurofisiológicos en animales mencionados anteriormente, estudios de neuroimagen funcional en seres humanos han demostrado que durante el sueño no REM se produce un descenso en la actividad cerebral de regiones profundas como el tronco del encéfalo, el tálamo, los ganglios basales y el prosencéfalo, así como de regiones corticales como la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y la precuña (*precuneus*).

> En conjunto, los hallazgos en animales y en seres humanos revelan que el sueño no REM sirve para saciar la necesidad homeostática de recuperación del metabolismo cerebral.

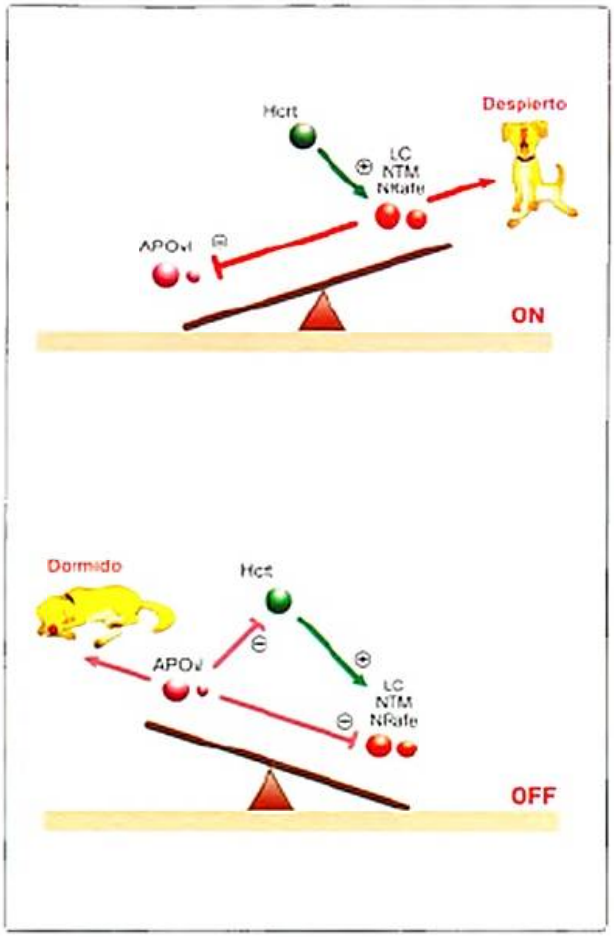


Figura 23-9. Modelo *flip-flop* de regulación del sueño y la vigilia basado en los trabajos de Clifford Saper. Cuando el sujeto está despierto, los núcleos monoaminérgicos (en rojo) inhiben el área preóptica ventrolateral (APOvl) (en verde) permitiendo la desinhibición de las neuronas hipocretinérgicas (en azul). Dado que las neuronas del APOvl no tienen receptores hipocretinérgicos, las neuronas hipocretinérgicas sirven fundamentalmente para reforzar el tono monoaminérgico, en lugar de inhibir directamente el APOvl. Cuando el sujeto está dormido, las neuronas del APOvl inhiben los grupos neuronales monoaminérgicos, liberándose de su propia inhibición. Esto permite además que se inhiban las neuronas hipocretinérgicas, lo que previene que se produzca una activación monoaminérgica que podría interrumpir el sueño. La inhibición directa y mutua entre el APOvl y los grupos monoaminérgicos forman un mecanismo de flip-flop, como un interruptor. Éste es un mecanismo que permite producir transiciones abruptas entre dos estados opuestos pero siendo a la vez relativamente inestable. El papel de las neuronas hipocretinérgicas es precisamente estabilizar el interruptor. En rojo se presentan las proyecciones inhibitorias y en negro las excitatorias. Hcrt: neuronas hipocretinérgicas perifornicales del hipotálamo; LC: *locus cæruleus*; NRafe: núcleos del rafe; NTM: núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

También se han estudiado y descrito con gran precisión en animales los mecanismos neurales implicados en la generación de las oscilaciones cerebrales que ocurren de forma espontánea durante el sueño no REM. Los estudios en gatos del neurofisiólogo Mircea Steriade han demostrado que el tálamo es la principal estructura generadora de los *spindles* de sueño.

los cuales son propagados por la corteza cerebral mediante complejos mecanismos sinápticos y de transmisión de corrientes nerviosas. Las neuronas reticulares talámicas son responsables de la generación rítmica de los *spindles* de sueño y, aunque el tálamo puede generar *spindles* de sueño en ausencia de la corteza cerebral, la neocorteza es esencial para la inducción, sincronización y propagación de los *spindles* de sueño. En condiciones normales, los *spindles* de sueño no se generan de forma independiente, sino que van unidos a la fase de despolarización de la oscilación lenta (1 Hz) mediante circuitos corticotalamocorticales. La oscilación lenta, por su parte, es un ritmo cortical, ya que no se registra en el tálamo de animales a los que se les ha seccionado la corteza cerebral pero *sí* se registra en la corteza cerebral de animales a los que se les ha extirpado el tálamo. La oscilación lenta se registra en la mayoría de las áreas corticales, menos en la corteza visual primaria, donde raramente se registra. La oscilación lenta está constituida por dos fases: una prolongada despolarización (*up state*) asociada a una enorme actividad de descarga neuronal, y una prologada hiperpolarización (*down state*) durante la cual las neuronas no descargan sus potenciales de acción. El efecto sináptico de la oscilación lenta cortical sobre las neuronas reticulares talámicas crea las condiciones óptimas para la generación de *spindles* y su agrupamiento en torno a la fase de despolarización de la oscilación lenta. Este agrupamiento de los *spindles* de sueño se ha demostrado en estudios con EEG en seres humanos.

Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los *spindles* y las ondas lentas del sueño no REM están relacionados con incrementos breves de la actividad cerebral en regiones corticales y subcorticales específicas. Los estudios de resonancia magnética funcional (RMf) realizados en el laboratorio de Pierre Maquet en la Universidad de Lieja han demostrado que los *spindles* de sueño se asocian con incrementos en la actividad del tálamo posterolateral, así como de regiones paralímbicas (como la corteza cingulada anterior y la ínsula) y corticales (como la circunvolución temporal superior). Estos estudios han demostrado que los *spindles* «rápidos» (13-15 Hz), más que los *spindles* «lentos» (11-13 Hz), se asocian a mayores activaciones en determinadas regiones corticales, como las circunvoluciones precentral y poscentral, la corteza prefrontal medial y el hipocampo. Sus estudios han demostrado también que las ondas lentas (0,1-4 Hz) se asocian con incrementos en la activación de las circunvoluciones inferomedial y frontomedial, la circunvolución parahipocampal, del *precuneus*, de la corteza cingulada posterior, del tegmento pontomesencefálico y del cerebelo.

> Estos hallazgos han puesto en evidencia que la actividad cerebral aumenta incluso durante las fases más profundas del sueño no REM, aunque de forma transitoria y en regiones cerebrales específicas.

El sueño REM, por su parte, se caracteriza por activación cortical, movimientos oculares rápidos, atonia muscular y ondas PGO. Las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal (el complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal) desempeñan un papel importante en la activación cerebral que acompaña tanto a la vigilia como al sueño REM. Estas neuronas sirven como mecanismo de disparo que inicia el sueño REM, aunque no son los únicos actores en este proceso (Fig. 23-10). Los estudios más recientes sugieren que la alternancia entre el sueño REM y el no REM está regida también por un mecanismo *flip-flop* en el que participan neuronas no colinérgicas.

El mecanismo *flip-flop* del sueño REM es similar al que controla la alternancia entre el sueño y la vigilia. El *flip-flop* de sueño-vigilia determina cuándo la persona despierta y cuándo se duerme y, una vez que está dormida, el *flip-flop* del sueño REM controla los ciclos de sueño no REM y REM. Una región de la protuberancia dorsal, que en las ratas se conoce como el núcleo sublateral dorsal, contiene neuronas iniciadoras del sueño REM (REM-*on*). Una región del mesencéfalo dorsal, la sustancia gris periacueductal ventrolateral, contiene neuronas REM-*off*. Estas regiones REM-*on* y REM-*off* están interconectadas a través de neuronas GABA-érgicas. Como estas dos regiones se inhiben mutuamente, funcionan como un interruptor: tan sólo una región puede estar activa en un momento dado.

Durante la vigilia, la región REM-*off* recibe aferencias excitadoras de las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral, y esta activación inclina el *flip-flop* de REM al estado *off*. Cuando el *flip-flop* de sueño-vigilia cambia a la fase de sueño, comienza el sueño no REM. La actividad de las aferencias hi-

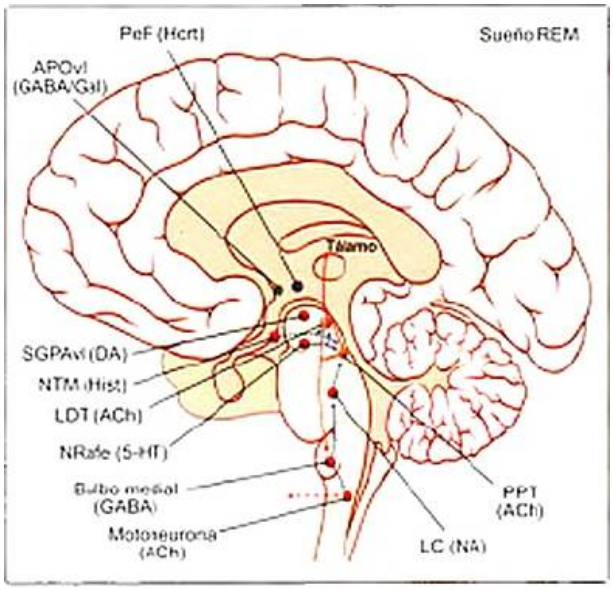


Figura 23-10. Los núcleos principales del sistema reticular de activación ascendente, los núcleos del rafe (NRafe), el *locus cæruleus* (LC) y en especial los núcleos tegmentales pedunculopontino (PPT) y laterodorsal (LDT), desempeñan un papel fundamental en la regulación del sueño REM. El complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal tienen proyecciones ascendentes, hacia el tálamo, que participan en el control de la activación cortical y los movimientos oculares, y proyecciones descendentes, hacia el bulbo, que controlan la atonia muscular al inhibir las motoneuronas. 5-HT: serotonina; ACh: acetilcolina; APOvl: área preóptica ventrolateral; GABA: ácido γ-aminobutírico; Gal: galanina; Hcrt: hipocretinas; Hist: histamina; NA: noradrenalina; NTM: núcleos tuberomamilares; PeF: neuronas perifornicales del hipotálamo.

pocretinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas excitadoras de la región REM-*off* comienza a disminuir y el *flip-flop* del sueño REM cambia al estado *on*, comenzando el sueño REM. Además, un reloj interno, posiblemente situado en la protuberancia, controla la alternancia ultradiana de aproximadamente 90 minutos entre los periodos de sueño no REM y REM.

Las neuronas de la región REM-*on* envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el control de la activación cortical y a las neuronas glutamatérgicas de la formación reticular medial protuberancial, que a su vez envían axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas talámicas y prosencefálicas produce la activación cortical. Asimismo, los núcleos glutamatérgicos de la vía dorsal del sistema de activación ascendente participan en la transmisión de ondas PGO a otros lugares del encéfalo fuera de la vía pontogeniculooccipital. Las neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM se localizan en la zona inmediatamente ventral al área que forma parte de la región REM-*on*. Algunos de los axones que salen de esta región llegan hasta la médula espinal, donde activan las interneuronas inhibidoras cuyos axones forman sinapsis con neuronas motoras. Como consecuencia, cuando el *flip-flop* se inclina hacia el estado *on*, las neuronas motoras de la médula espinal se inhiben y no pueden responder a las señales procedentes de la corteza motora en el transcurso de un ensueño, con la excepción de las sacudidas musculares (*twitches*) de las extremidades. Por último, parece que el control de los movimientos oculares rápidos se consigue mediante proyecciones de neuronas colinérgicas de la región dorsal de la protuberancia al techo del mesencéfalo (*tectum*), implicando a núcleos como la sustancia negra reticulada, el núcleo subtalámico y los tubérculos cuadrigéminos superiores, entre otros.

Se ha demostrado que la secreción fásica de hipocretinas durante el sueño no REM o REM produce igualmente transiciones breves a la vigilia. Este efecto se produciría por la excitación de los centros del sistema de activación, como las neuronas histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares y noradrenérgicas del *locus coeruleus*. Dado que esta secreción se produce durante el periodo circadiano de sueño, estos episodios de vigilia serían breves a causa de los bajos niveles de hipocretinas y de la fuerte inhibición que el área preóptica ventrolateral produciría sobre los centros del sistema de activación.

> Los estudios realizados mediante neuroimagen funcional en seres humanos han mostrado que el sueño REM se asocia con una gran activación, incluso mayor que durante la vigilia quiescente, de regiones como el tegmento pontino, el tálamo, el prosencéfalo, la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales, la corteza cingulada anterior y la corteza temporooccipital, y con una desactivación de regiones como las cortezas prefrontal dorsolateral, cingulada anterior y parietal inferior y la precuña.

Estos hallazgos son concordantes con los de los estudios neurofisiológicos sobre la generación del sueño REM presentados anteriormente.

A pesar del papel central en el sueño REM, las ondas PGO han sido estudiadas sólo de forma indirecta en investigaciones de neuroimagen funcional en seres humanos. Varios estudios han informado de incrementos de la actividad cerebral durante los movimientos oculares rápidos en la protuberancia, el tálamo y la corteza visual primaria. Además, estos estudios mostraron la activación simultánea de regiones como el putamen (ganglios basales), la corteza cingulada anterior, la circunvolución parahipocampal y la amígdala, lo que sugiere que otras estructuras cerebrales, además de los núcleos geniculados del tálamo, pueden estar implicadas en la modulación de la actividad fásica del sueño REM, es decir, de los movimientos oculares rápidos y de las ondas PGO. Como ya se ha mencionado (Recuadro 23-1), sólo los registros cerebrales profundos del EEG en individuos con trastornos que requieren la estimulación cerebral de estructuras profundas han podido mostrar pruebas directas de la existencia de ondas PGO en seres humanos. En el estudio multidisciplinar español mencionado anteriormente se observó que los ganglios basales, en concreto, el núcleo subtalámico, al formar parte del sistema de activación ascendente, desempeñan un papel importante en la modulación de los fenómenos fásicos del sueño REM, específicamente en la transmisión rostral de las ondas PGO.

> El sueño no es un estado unitario que supone la desactivación del organismo. Al contrario, es dinámico y está constituido por al menos dos estados fisiológicamente distintos: el sueño no REM y el sueño REM, controlados por mecanismos neurales diferentes pero anatómica y fisiológicamente interrelacionados. De hecho, aunque la activación cerebral global disminuye drásticamente durante el sueño no REM, durante sus fases más profundas se activan de forma transitoria determinados centros neurales encargados de la generación, modulación y transmisión de los *spindles* de sueño y las ondas lentas. El sueño REM, por su parte, se caracteriza por una activación de los núcleos reguladores del *arousal* cortical, mayor incluso que la que se produce en vigilia quiescente.

NEUROCIENCIA COGNITIVA DEL SUEÑO

En los apartados anteriores se ha expuesto *qué* es el sueño y *cómo* se produce. Sin embargo, todavía no se ha contestado a la pregunta que el lector se estará haciendo: *¿para qué* sirve el sueño desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva? El estudio de los efectos de la privación de sueño sobre la cognición ha contestado a esta pregunta. Muchos expertos están de acuerdo en que dormir poco disminuye la velocidad de procesamiento e incrementa la variabilidad del rendimiento cognitivo, en especial en tareas sencillas de vigilancia, alerta y atención. Sin embargo, no está tan claro el efecto de la privación de sueño sobre muchas de las demás funciones cognitivas superiores, como las funciones ejecutivas. Un aspecto central de este debate científico es la cuestión de si la privación de sueño afecta a casi todas las funciones cognitivas de manera global mediante su efecto negativo sobre el alerta y la atención, o si produce alteraciones en determinadas funciones cognitivas más que en otras. En este apartado se expon-

drán los hallazgos clásicos y los últimos avances en el estudio de la relación entre el sueño y los procesos cognitivos. En primer lugar, se expondrá la íntima relación que existe entre el sueño y el mantenimiento del alerta y la atención. En segundo lugar, se revisará el papel que desempeña el sueño en la consolidación de la memoria y el aprendizaje. En tercer lugar, se presentará la hipótesis que sostiene que el sueño es fundamental para el funcionamiento correcto de los lóbulos prefrontales y de las funciones ejecutivas. A continuación, se revisarán los hallazgos más novedosos acerca de la relación entre el sueño y el procesamiento emocional, el sistema de refuerzo y el abuso de sustancias. Finalmente, se estudiará por qué se sueña y para qué sirven los ensueños (v. Material web. Contenido complementario. Modelos experimentales de privación de sueño en seres humanos, y Modelos animales de privación de sueño).

Sueño, vigilancia y atención

El procesamiento cognitivo complejo es imposible sin cierto nivel mínimo de alerta y atención. Estas capacidades, además de formar la base de la cognición compleja, son las que en la mayoría de los estudios sobre la privación de sueño se ven más gravemente afectadas. David Dinges, de la Universidad de Pensilvania, desarrolló en los años 80 la Prueba de Vigilancia Psicomotora (*Psychomotor Vigilance Test*, PVT), instrumento que ha llegado a ser el patrón de referencia para evaluar el alerta y la vigilia en individuos privados de sueño. El PVT es una prueba de 10 minutos que mide el tiempo de respuesta; es muy fiable y sensible al enlentecimiento y a la prolongación de lapsos atencionales que ocurren durante la privación total del sueño (p. ej., una noche sin dormir) o la restricción crónica del sueño (p. ej., varios días sin dormir más de 6 horas).

En un metaanálisis reciente, Julian Lim y David Dinges presentaron varias conclusiones generales sobre los efectos de la privación de sueño sobre la vigilia, la velocidad de procesamiento y la atención sostenida medidas mediante el PVT y otras tareas. De forma resumida, los estudios demuestran que la privación total de sueño y la restricción del sueño producen:

1. Un enlentecimiento global en los tiempos de respuesta, tanto en el tiempo medio de respuesta en todas las tareas como en los tiempos de respuesta más rápidos.
2. Un aumento en el número y en la duración de los lapsos atencionales, definidos como periodos de más de 500 ms cuando el individuo no responde al estímulo, así como un aumento en el número de errores de comisión (respuestas incorrectas) o falsas alarmas (respuestas en ausencia de un estímulo).
3. Una exacerbación del enlentecimiento paulatino normalmente observado en las tareas cognitivas (el efecto «*time-on-task*»).

> El efecto «*time-on-task*» es el enlentecimiento progresivo y natural que ocurre en las tareas cognitivas que exigen atención sostenida.

Los estudios de neuroimagen, como los realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), demuestran que la privación de sueño se asocia con un descenso de actividad metabólica en una red de regiones del cerebro importantes para la velocidad de procesamiento, la atención y el control ejecutivo, entre ellas la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior, el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo. La magnitud del descenso en el tálamo y en las regiones prefrontales y parietales se relaciona con medidas de alerta y de rendimiento cognitivo. Tal como hemos visto en el capítulo 15, los estudios más recientes que han utilizado RMf sugieren que una determinada red cortical es importante para mantener la atención y que la privación de sueño altera su funcionamiento de forma específica. Por ejemplo, Sean Drummond et al., en la Universidad de California en San Diego, examinaron, mediante RMf los correlatos neurales del PVT en individuos sanos cuando habían dormido bien y después de 36 horas de privación total de sueño. Las respuestas rápidas se asociaban con la activación de la red cortical de atención sostenida en la que participan las regiones prefrontal, motora y parietal, además de estructuras subcorticales como los ganglios basales. Las respuestas lentas, en cambio, se asociaban con una mayor activación de las regiones mediales prefrontales, las cuales parecen participar en el circuito de activación por defecto (CAD), red de regiones corticales mediales que suelen estar muy activas cuando la demanda cognitiva externa es mínima. Tras privar de sueño a los individuos, las respuestas lentas se asociaban a una activación aun mayor de las regiones de funcionamiento por defecto. Estos resultados sugieren que la privación de sueño conduce a la activación indebida de los sistemas de activación por defecto o a la distribución deficiente de recursos a las regiones cerebrales relevantes para ejecutar una tarea.

> Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen sugieren que el sueño es esencial para mantener el alerta y que la privación de sueño altera el funcionamiento normal de la red neural de la atención sostenida y aumenta la desconexión de la información sensorial que proviene del entorno.

Sueño, aprendizaje y memoria

Aunque se acepta generalmente que la consolidación de la memoria depende al menos en parte del sueño, la relación entre el sueño y el aprendizaje y la memoria es muy compleja. La complejidad se debe a que las fases del sueño parecen relacionarse con los tipos específicos de sistemas de memoria de una manera diferencial. No obstante, los datos en favor de una consolidación de memoria dependiente del sueño provienen de estudios celulares, moleculares, fisiológicos y conductuales, tanto en animales como en seres humanos. De hecho, se ha propuesto que el sueño, además de ayudar a consolidar la memoria, facilita la adquisición de nueva información y su integración en un esquema conceptual general.

La consolidación de la memoria se refiere al proceso de estabilización de la experiencia sensoriomotora que ocurre tras la codificación de dicha información. Este proceso ocurre

a través de una serie de cambios temporales a nivel molecular, celular y sistémico. Este proceso fortalece la representación de la memoria inicial, convirtiéndola en información estable y duradera.

¡ La consolidación de la memoria parece depender específicamente del sueño REM, de la fase 2 del sueño no REM y del sueño SOL. Parece que ciertos patrones de actividad neuronal durante estas fases son importantes para el procesamiento de memoria dependiente del sueño, entre ellos las ondas PGO y los ritmos theta del sueño REM, los *spindles* de la fase 2 y las ondas delta del sueño SOL.

La consolidación de la memoria dependiente del sueño se ha estudiado mediante tres tareas experimentales concretas: la discriminación de texturas visuales, la secuenciación motora y la adaptación motora. Los individuos sometidos a estas tres tareas sacan mejores resultados después de un periodo de aprendizaje si han dormido la noche anterior, pero no si han sido privados de sueño durante un tiempo equivalente. Esta mejora en el aprendizaje desaparece si se somete al individuo a una privación de sueño tanto total como parcial. En la tarea de discriminación visual, la mejora en el aprendizaje se correlaciona con la cantidad de sueño SOL al comienzo de la noche y con la cantidad de sueño REM al final de la noche. Esta mejora persiste al menos 48-96 horas después de que la tarea haya sido aprendida. En la tarea de secuenciación motora, la mejora se correlaciona con la cantidad de fase 2 del sueño no REM de la segunda mitad de la noche y persiste hasta 72 horas después, algo parecido a lo que se observa en la tarea de la discriminación visual. Además, en la tarea de secuenciación, una siesta de 90 minutos al mediodía mejora de forma similar el rendimiento (Recuadro 23-3). En la tarea de adaptación motora, la mejora del rendimiento se correlaciona con la amplitud de las ondas delta del sueño SOL. Además, estudios recientes han demostrado que aquellos individuos que aprenden a tocar una melodía en el piano tienen un mejor rendimiento cuando se les hace escuchar la misma melodía durante periodos de SOL de la noche que sigue al aprendizaje. Así, Antony et al. han sugerido que la introducción de estímulos auditivos relacionados con el material aprendido durante periodos de consolidación de la memoria dependiente del sueño puede mejorar el aprendizaje de tareas sensoriomotoras complejas.

Como hemos visto, la mayoría de los estudios se han centrado en cómo el sueño ayuda a mejorar el recuerdo de información aprendida pero pocos estudios han examinado el aprendizaje de información nueva durante el sueño. Arzi et al. han demostrado que los individuos pueden aprender por primera vez a asociar olores y tonos durante el sueño mediante condicionamiento clásico. En este estudio los investigadores utilizaron olores agradables y desagradables que elicitaban de forma natural respuestas de olfateo fuertes y débiles, respectivamente, y los emparejaron con distintos tonos mientras los sujetos dormían. Tras los sucesivos emparejamientos, los sujetos comenzaron a responder con olfateos fuertes cuando se les presentaba el tono asociado con los olores agradables y con olfateos débiles cuando se les presentaba el tono asociado con los olores desagradables. Esta respuesta condicionada persistió no solo durante toda la noche sino también durante el día siguiente y sin que los sujetos tuvieran conciencia de que habían aprendido a asociar estímulos (tonos y olores) y respuestas (olfateo fuerte y débil).

Varios estudios, incluidos los de neuroimagen, apoyan la idea de que el sueño participa en la adquisición y codificación de la memoria. Por ejemplo, el rendimiento en una tarea de memoria declarativa era significativamente menor si se alteraba el sueño la noche anterior, incluso cuando se administraba cafeína durante la vigilia siguiente para prevenir los efectos de la somnolencia. En otro estudio, se observó que la actividad de regiones en el lóbulo temporal medial, como el hipocampo, durante una tarea de aprendizaje verbal era significativamente menor en individuos privados de sueño.

Los estudios de neuroimagen en animales y seres humanos han investigado los efectos del sueño en el aprendizaje procedimental y declarativo (Fig. 23-11). Los estudios que han utilizado tareas de tiempo de reacción en serie, que es una tarea de aprendizaje procedimental visuomotor, indican que aquellas regiones del cerebro que se activan durante la tarea, se vuelven a activar durante el siguiente periodo de sueño REM. De forma parecida, individuos que aprendieron una tarea de navegación visual mejoraron su rendimiento después

Recuadro 23-3. El poder de una siesta

Diversos estudios han demostrado que el aprendizaje de capacidades tanto motoras como visuales se puede mejorar mucho mediante una siesta de tan sólo 30 minutos al mediodía (o «*power nap*»). En un estudio, los individuos aprendieron una tarea motora (*sequential finger-tapping*), y después algunos se quedaron despiertos mientras que otros durmieron una siesta de 60-90 minutos al mediodía. Al repetir la tarea más tarde aquel mismo día, el grupo que había dormido demostró una mejora en el aprendizaje de un 16 % en comparación con el grupo que se había quedado despierto. Después de una noche de sueño, el grupo que había echado una siesta mejoró un 7 % más, mientras que el grupo que se había quedado despierto mejoró un 24 %. Estos resultados sugieren que una siesta de 60-90 minutos al mediodía es suficiente para mejorar significativamente el aprendizaje motor, pero que la magnitud de la mejora que se puede obtener dentro de las 24 horas es limitada. En otro estudio, los individuos realizaron una tarea de aprendizaje visual. Normalmente el rendimiento en esta tarea se deteriora con el tiempo. Sin embargo, el deterioro fue menor en aquellos individuos que, después de haberla aprendido, durmieron sólo 30-60 minutos al mediodía. En los individuos que durmieron más tiempo al mediodía (60-90 minutos), de forma que su sueño incluyó periodos de sueño REM y SOL, el rendimiento no sólo fue similar al nivel original (tras el aprendizaje), sino que incluso mejoró. Además, este grupo pudo mejorar su rendimiento bastante más después de dormir una noche completa, a diferencia de lo que se observó en la tarea motora.

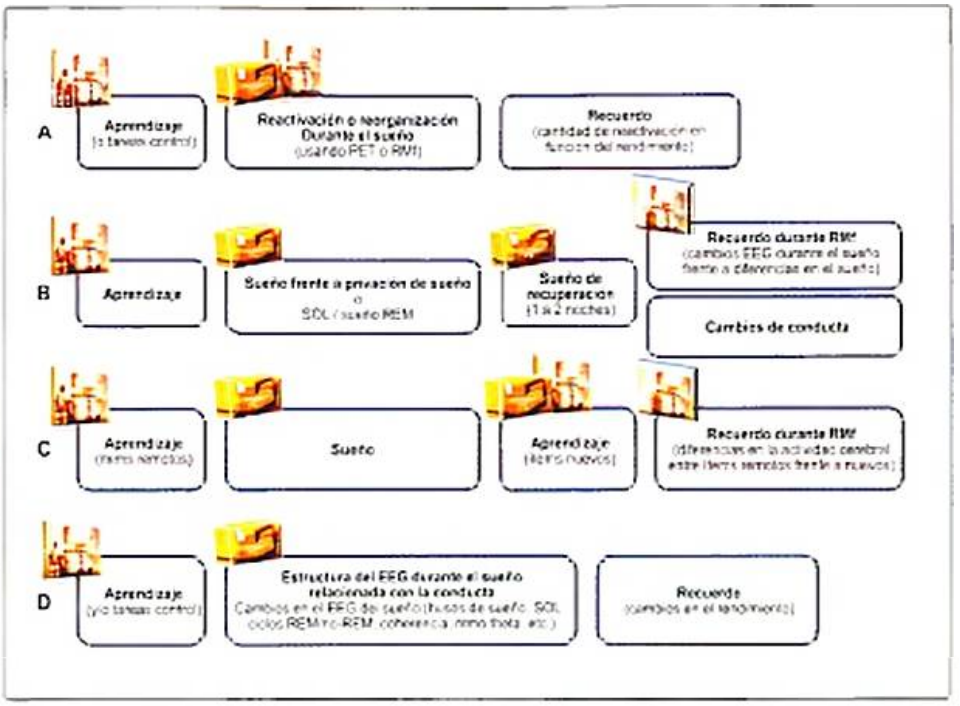


Figura 23-11. Diseños experimentales utilizados típicamente en investigaciones mediante neuroimagen acerca de la consolidación de la memoria dependiente del sueño. **A)** Estudio de la reactivación o reorganización del aprendizaje en una tarea determinada (y sus respectivos cambios en la actividad cerebral) tras un periodo de sueño. **B)** Estudio de los efectos de la privación de sueño o de las diferencias en el procesamiento cognitivo durante el sueño rico en sueño de ondas lentas durante la primera mitad de la noche o rico en sueño REM durante la segunda mitad de la noche; típicamente se permiten entre 1 y 2 noches de recuperación antes de revaluar el rendimiento para controlar el efecto de la fatiga o somnolencia. **C)** Estudio de material recientemente aprendido frente a aprendizaje ya consolidado; en este diseño los participantes aprenden cierto material tanto antes del sueño como después de éste, con el objetivo de estudiar las diferencias en la actividad cerebral entre el recuerdo de material remoto (ya consolidado) y el material recientemente aprendido (nuevo). **D)** Estudio mediante EEG de los cambios en la arquitectura del sueño tras el aprendizaje; estos estudios tiene como objetivo examinar los cambios en el rendimiento cognitivo en función de la cantidad de determinada fase que han ocurrido durante el sueño (1, 2, SOL, REM) o en función de determinados fenómenos EEG (*spindles*, ondas lentas, movimientos oculares rápidos u oscilaciones theta). EEG: electroencefalograma; PET: tomografía por emisión de positrones; REM: movimientos oculares rápidos; RMf: resonancia magnética funcional; SOL: sueño de ondas lentas.

de dormir una noche, y la mejora se asociaba con un aumento de actividad de ondas delta durante el sueño SOL en la región del hipocampo. Estos resultados coinciden con los de varios estudios en ratas, según los cuales aquellas redes neuronales del hipocampo que se activan durante el aprendizaje de las tareas espaciales, como el laberinto radial y el laberinto acuático de Morris, se vuelven a activar durante el siguiente periodo de sueño SOL o sueño REM. Es interesante que la mayoría de los estudios en seres humanos sobre la consolidación de la memoria dependiente del hipocampo resalte la importancia del sueño SOL, mientras que los estudios equivalentes en ratas resaltan el papel del sueño REM. Esta discrepancia podría explicarse mediante los estudios en seres humanos que demuestran que el sueño REM contribuye a la consolidación de las memorias emocionales. Así, el hecho de que la consolidación dependa del sueño REM podría reflejar un aumento del nivel de estrés emocional en la rata sometida a privación de sueño.

Varios estudios moleculares han demostrado cambios en genes y sustancias neuroquímicas específicas que podrían ser responsables de los efectos del sueño en el reforzamiento y consolidación de la memoria. Por ejemplo, la fisiología del sueño SOL en seres humanos parece apta para la consolidación de la memoria declarativa: los niveles de cortisol y de acetilcolina son mínimos durante el sueño SOL, e inducir experimentalmente el aumento de una u otra sustancia inhibe las mejoras en el rendimiento dependiente del sueño. La expresión de muchos de los genes implicados en la plasticidad neural necesaria para la consolidación de la memoria aumenta durante el sueño, incluidos los genes de la proteína-cinasa IV dependiente de la calmodulina y de la calcineurina, así como el gen *zif-268*.

> ¡ En términos generales, se considera que el sueño no REM está implicado en la consolidación de la memoria declarativa, mientras que el sueño REM está involucrado en la consolidación de la memoria procedimental.

Los estudios de consolidación de la memoria han dado lugar a dos teorías distintas sobre el procesamiento de memoria dependiente de sueño: el modelo de diálogo hipocámpico-neocortical y el modelo de homeostasis sináptica. Según el modelo de diálogo hipocámpico-neocortical, formulado por Gyorgy Buzsáki, la consolidación de la memoria declarativa implicaría, primero, la codificación de la información a través de la asociación de actividad de redes neuronales discretas en el lóbulo temporal medial. Con el tiempo, la misma información se integraría en los circuitos neocorticales, actuando éstos como lugares de almacenamiento de las memorias episódicas ya consolidadas (Fig. 23-12). Se considera que el hipocampo desempeña un papel importante no sólo en la codificación de esta información, sino también en su reactivación durante el

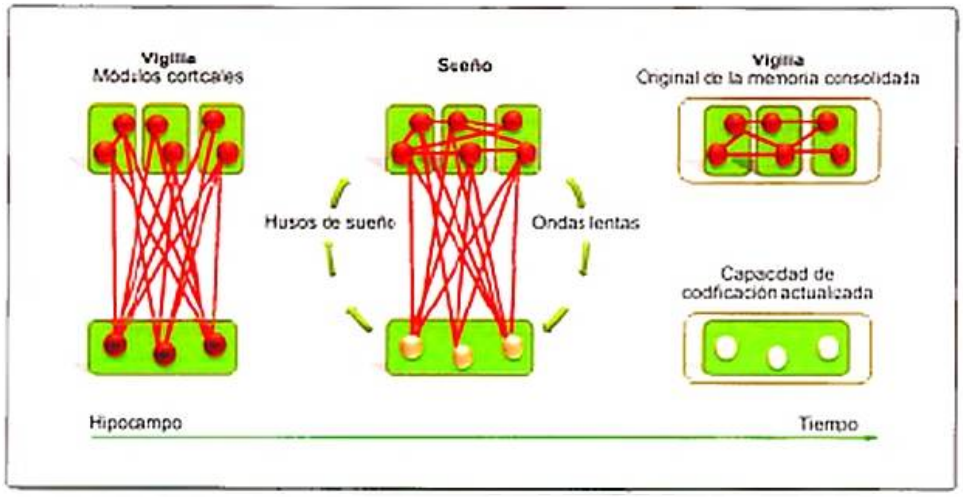


Figura 23-12. El modelo de diálogo hipocámpico-neocortical. El hipocampo integra la información novedosa durante su codificación mediante regiones corticales distribuidas. La reactivación de estas redes hipocamponeocorticales durante el sueño produce la consolidación y el reforzamiento de las conexiones corticocorticales. Este reforzamiento permite que las memorias novedosas se hagan independientes del hipocampo, de forma que pueden integrarse dentro de las memorias corticales preexistentes.

sueño. A lo largo de múltiples ciclos de sueño durante una sola noche o de múltiples períodos de sueño durante varias noches, se refuerzan las conexiones inicialmente débiles entre el hipocampo y las regiones neocorticales, permitiendo que la información original active directamente las redes corticales independientemente del hipocampo.

El modelo de homeostasis sináptica, desarrollado por Giulio Tononi y Chiara Cirelli, propone que el sueño SOL promueve la reducción y no el aumento de las conexiones sinápticas (fig. 23-13). Según este modelo, los procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria se asocian a un aumento de la potenciación sináptica de un conjunto de circuitos neuronales distribuidos de forma difusa. Durante el sueño no REM, la oscilación lenta de las ondas delta disminuye selectivamente la potenciación sináptica de forma que la prioridad de procesamiento se ceda a los circuitos que participan en el aprendizaje y la memoria. Este proceso forma representaciones de memoria más eficaces y refinadas, lo que permite que se recuerden mejor al día siguiente.

Aunque parezca que estos dos modelos se contradicen el uno al otro, no tienen por qué ser mutuamente excluyentes. De hecho, puede que los procesos que postulan funcionen de una forma sinérgica. Anteriormente se explicó (v. Fases y estructura del sueño, pág. 602) que la cantidad de sueño SOL es alta durante la primera mitad de la noche y disminuye a lo largo del sueño; debe recordarse que con el sueño REM ocurre lo contrario. Por lo tanto, el procesamiento entre los circuitos hipocamponeocorticales podría ocurrir preferentemente durante la primera mitad de la noche, cuando predomina el sueño SOL, dejando que los circuitos corticocorticales se refinen más tarde, cuando predomina el sueño REM. De esta manera, el sueño podría aumentar la eficiencia del almacenamiento de la memoria, permitiendo que se extraiga significado de la información existente para aplicarlo a la información

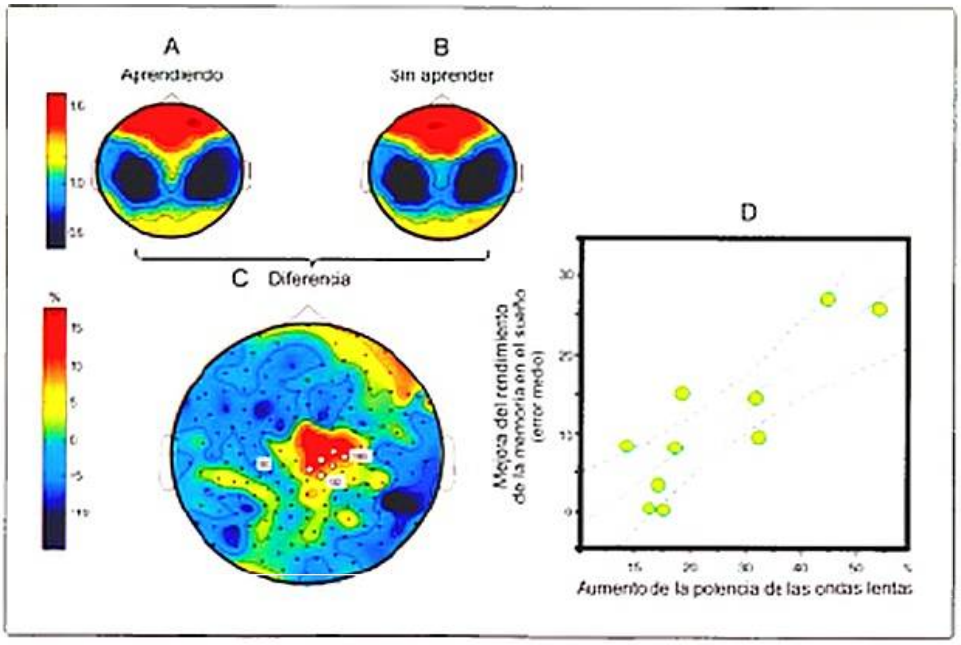


Figura 23-13. Ondas lentas durante el sueño y aprendizaje motor. **A** y **B)** Mapas topográficos de la potencia de las ondas lentas durante el sueño no REM tras el aprendizaje (A) y sin aprendizaje (B), obtenidos mediante electroencefalograma (EEG) de alta densidad. **C)** La diferencia entre la potencia de las ondas lentas que ocurren con aprendizaje y sin él demuestra un aumento en la potencia de las ondas lentas en la región parietal central del cerebro. **D)** La mejora en el aprendizaje tras el sueño se relaciona fuertemente con el aumento en la potencia de las ondas lentas en la región parietal central.

recientemente aprendida y que se construya una representación del conocimiento mucho más generalizada (v. Material web. Ejercicios de reflexión. Diseño de un estudio sobre consolidación de la memoria durante el sueño).

> La relación entre el sueño y el aprendizaje y la memoria es muy compleja. Diferentes trabajos han relacionado el sueño con los mecanismos de facilitación de la consolidación de la memoria y con la adquisición de nueva información y su integración en un esquema conceptual general.

Sueño y funciones ejecutivas

Como se verá en el capítulo 27, el término *funciones ejecutivas* se suele aplicar a una categoría diversa de procesos cognitivos complejos que participan en el control y la coordinación de la acción, especialmente aquellos dirigidos a conseguir un objetivo o meta (p. ej., encontrar la solución a un problema). Estas funciones sirven de base para una diversidad de habilidades, como la habilidad de fijar la atención y, a la vez, desatender a la información irrelevante; cambiar el foco atencional cuando convenga; planificar y secuenciar el pensamiento y la conducta; actualizar la información según evolucione la situación; inhibir pensamientos y acciones inapropiados; formar conceptos abstractos; pensar de forma flexible, divergente e innovadora, y muchas otras.

> Las funciones ejecutivas exigen la integración compleja de información y dependen de interacciones coordinadas de redes corticales y subcorticales.

No obstante, entre todas las partes del cerebro, la corteza prefrontal parece ser la base fundamental de muchos de estos procesos cognitivos superiores.

Basándose en estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, Yvonne Harrison y Jim Horne, de la Universidad de Loughborough, han sugerido que la corteza prefrontal es particularmente sensible a la privación de sueño porque ésta está muy activa (es decir, se utiliza mucho) durante la vigilia. Según su hipótesis, la privación de sueño debería afectar en especial a aquellas funciones ejecutivas que requieran de las regiones prefrontales. Sin embargo, esta propuesta no se ha visto del todo apoyada por los datos experimentales: algunos estudios han detectado un empeoramiento en las tareas ejecutivas debido a la privación de sueño, pero otros no. El desafío al que se enfrentan los investigadores hoy en día es el de aclarar qué tipo de tareas ejecutivas se ve afectado por la privación de sueño y por qué algunas de ellas se ven afectadas y otras no.

Un componente cognitivo común a casi todas las tareas ejecutivas es la memoria operativa. La cognición compleja requiere la capacidad de guardar y manipular información en tiempo real. La memoria operativa presenta gran dependencia de la activación de las regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal. El metaanálisis de Lim y Dinges mencionado anteriormente ha demostrado que la privación de sueño disminuye la precisión y prolonga el tiempo de respuesta en las tareas de memoria operativa. La memoria operativa debilitada por privación de sueño va asociada a un descenso de actividad de la corteza prefrontal, pero podría ser aun más sensible a descensos en otras regiones corticales como la corteza parietal. Dada esta participación de las cortezas prefrontal y parietal, los estudios que pretendan estudiar el efecto de la privación de sueño sobre las funciones ejecutivas deberían tener en consideración tanto procesos mnésicos ejecutivos (memoria operativa) como el control de la interferencia y el control atencional (atención alternante). Un estudio muy reciente, dirigido por Hans Van Dongen, de la Universidad de Washington, examinó por separado los componentes «ejecutivo» y «no ejecutivo» de la memoria operativa para saber cómo los afecta la privación de sueño. En este estudio, Tucker et al. mostraron que la privación de sueño perjudicaba sólo el tiempo de respuesta del componente «no ejecutivo» de la tarea y no los componentes «ejecutivos», como la resistencia a la interferencia. De los resultados de este estudio se deriva que muchos estudios anteriores que han observado un debilitamiento de la memoria operativa a causa de la privación de sueño habrían detectado sólo el debilitamiento de la vigilancia y de la atención sostenida, que es bien conocido, y no tanto un debilitamiento específico en la capacidad para manipular información en tiempo real.

La privación de sueño no afecta significativamente el pensamiento convergente ni el razonamiento lógico. Un metaanálisis reciente no encontró ningún efecto de la privación de sueño en el razonamiento ni en la inteligencia cristalizada, incluso vocabulario, razonamiento gramatical y resolución de problemas no verbales. Sin embargo, la privación de sueño sí debilita significativamente la capacidad de pensar de forma innovadora y flexible. Por ejemplo, la privación de sueño puede reducir la capacidad de generar palabras nuevas en respuesta a pistas fonémicas. La privación de sueño también prolonga el tiempo de planificación y aumenta la perseveración en la secuenciación entre distintas estrategias alternativas.

Otro aspecto del funcionamiento ejecutivo es la capacidad para modular los procesos cognitivos, por ejemplo, la capacidad para cambiar rápida y flexiblemente entre dos conjuntos de reglas en función de las circunstancias. Los estudios más recientes han examinado cómo una única noche sin dormir va afecta esta capacidad mediante el cálculo del coste de cambio de tarea, o sea, el coste de alternar entre dos tareas cognitivas que dependen de los mismos estímulos visuales. De forma resumida, los resultados indican que el rendimiento de los individuos privados de sueño es peor que el de los individuos con sueño normal sólo para la tarea que exige un cambio de atención, incluso si la velocidad de procesamiento no está afectada. Esto sugiere que el debilitamiento observado no es un efecto general sobre el alerta y la atención sostenida, sino que la privación de sueño reduce la capacidad de modificar la conducta rápida y flexiblemente según evolucione el ambiente. Otra capacidad ejecutiva consiste en la habilidad para ignorar aspectos irrelevantes de una tarea y reducir la interferencia cognitiva. En general, la privación de sueño no afecta el rendimiento en las tareas de Stroop, que se usan muy a menudo para evaluar el funcionamiento ejecutivo. Una posible explicación de los resultados diferentes entre las tareas que

requieren atención alternante y las tareas que requieren reducir la interferencia cognitiva es que los dos tipos de tarea implican regiones y redes cerebrales distintas que son diferencialmente sensibles a la privación de sueño.

La posibilidad de inhibir una conducta inapropiada es otro aspecto crucial del funcionamiento ejecutivo. Los pocos estudios basados en alguna variante de la prueba *go-no go* han demostrado que la capacidad para inhibir respuestas automáticas a estímulos *no go* se ve reducida por la privación de sueño. Estudiar los efectos de la privación de sueño sobre la toma de decisiones es algo bastante complejo, porque la toma de decisiones frecuentemente no se basa sólo en los procesos cognitivos «fríos», puramente racionales y libres de influencia emocional. Por el contrario, los procesos cognitivos implicados en la toma de decisiones generalmente se basan en gran medida en factores emocionales que producen en muchos casos incluso decisiones más racionales. De hecho, algunos estudios recientes han demostrado que la privación de sueño reduce de forma específica la capacidad de integrar la información emocional en la toma de decisiones.

En resumen, los estudios de neuroimagen apuntan a la corteza prefrontal como una parte del cerebro especialmente susceptible a los efectos de la privación de sueño, mientras que los estudios que han utilizado tareas ejecutivas que supuestamente miden el funcionamiento prefrontal han demostrado efectos contradictorios. Por un lado, la privación de sueño produce efectos poco significativos en muchas de las tareas que requieren razonamiento convergente y basado en normas, toma de decisiones y planificación. Por otro lado, la privación de sueño parece debilitar aspectos cognitivos más creativos, divergentes e innovadores. Los datos más recientes sugieren que la privación de sueño perjudica aquellas funciones ejecutivas relacionadas con la modulación de las reacciones emocionales y la integración de la información afectiva en la toma de decisiones.

> En función de todo lo presentado hasta el momento, podría afirmarse que la afectación de los procesos ejecutivos por la privación de sueño dependen de varios factores: *a)* el grado de disminución del nivel de alerta y de atención sostenida producido por la privación de sueño; *b)* la capacidad de reclutamiento que tenga dicho proceso ejecutivo (es decir, la capacidad para compensar los efectos de la privación de sueño sirviéndose de otras regiones corticales no prefrontales), y *c)* la medida en la que dicho proceso ejecutivo dependa de redes implicadas en el procesamiento emocional.

Sueño y emoción

Casi todos los trastornos del estado de ánimo presentan alteraciones del sueño, ya sean subjetivas, en forma de quejas, u objetivas, en forma de alteraciones del sueño no REM o REM. A pesar de ello, pocos estudios han examinado el papel que desempeña el sueño y las alteraciones del sueño en el procesamiento y la regulación emocional. Como se mencionó anteriormente (v. Sueño, vigilancia y atención), en la actualidad se sabe que la información con una fuerte carga emocional se consolida preferentemente durante el sueño REM. De hecho, los cambios neuroquímicos y fisiológicos únicos asociados al sueño REM suponen un estado ideal para el procesamiento emocional. Por lo tanto, gran parte de las investigaciones de la relación entre el sueño y la emoción se han centrado en estudiar los efectos de la privación de sueño sobre la emoción y, en particular, el papel que desempeña el sueño REM en el procesamiento emocional.

La privación de sueño produce típicamente un aumento en el nivel de irritabilidad, del afecto negativo y de la reactividad afectiva. Por ejemplo, cuando se priva a un individuo de sueño, se amplifican las consecuencias emocionales negativas de acontecimientos que ocurrieron durante el día y se atenúan las consecuencias positivas de actividades o estímulos gratificantes. Yoo et al. han demostrado mediante RMf que la activación de la amígdala en individuos privados de sueño mientras observan imágenes aversivas es un 60 % mayor que en los individuos que no han sido privados de sueño (en el cap. 25 se analizará la importancia de la amígdala en el procesamiento de la información emocional y en el cap. 26, su implicación en la cognición social). Además, estos investigadores observaron que en los individuos privados de sueño el nivel de activación de la amígdala era tres veces mayor y que ésta presentaba una menor conectividad con la corteza prefrontal medial (la cual participa en la inhibición de la amígdala), mientras que la conectividad entre la amígdala y las regiones neurovegetativas del sistema de activación ascendente (como el *locus coeruleus*) era mucho mayor. Estos hallazgos sugieren que los individuos privados de sueño responden a los estímulos negativos de una manera hiperemocional (o *hiperlímbica*), debido en parte a la pérdida de la modulación inhibidora por parte de la corteza prefrontal.

Tal como veremos en el capítulo 25, son muchos los estudios que sugieren que la emoción participa en el procesamiento mnésico. La propia neurofisiología del sueño REM proporciona las condiciones neurobiológicas óptimas para la codificación y consolidación de memorias emocionales. Esto ha llevado a la hipótesis de que la consolidación de la memoria emocional depende diferencialmente del sueño REM. Los estudios en apoyo a esta hipótesis indican que la memoria emocional mejora después del sueño, pero no después de un tiempo equivalente de vigilia. De hecho, la mejora se observa sólo tras la segunda mitad del periodo de sueño, es decir, si se ha producido un sueño rico en sueño REM. Otros estudios han demostrado que una siesta de 90 minutos mejora, significativa y selectivamente, la memoria emocional de individuos a quienes se les pide recordar una imagen emocionalmente negativa. Esta mejora se relacionaba con la cantidad y la latencia del sueño REM: cuánto más sueño REM y cuánto menor su latencia, tanto mayor el rendimiento en la tarea de memoria emocional. Además, un estudio que empleó análisis espectral del EEG mostró que la potencia theta en el hemisferio derecho de la corteza prefrontal se correlacionaba positivamente con el rendimiento en la tarea de memoria emocional. Los investigadores atribuyeron estos resultados a los altos niveles de acetilcolina en el sistema límbico y prosencéfalo basal durante el sueño REM, dada la importancia bien conocida de la neurotransmisión colinérgica en el aprendizaje emocional. Durante el sueño REM, los niveles de acetilcolina son cuatro

veces mayores que durante el sueño no REM y dos veces mayores que durante la vigilia. Además, las oscilaciones theta están implicadas en la sincronización de las distintas regiones cerebrales que participan en la codificación de la información. La actividad theta del sueño REM, por lo tanto, permite que el cerebro refuerce selectivamente la representación de memorias específicas repartidas entre varias redes neurales.

> Además de reforzar las memorias emocionales, la modulación afectiva dependiente del sueño podría tener otra función: la de desacoplar las memorias de su significado emocional para integrar su contenido en el conocimiento ya existente.

Varios estudios apoyan un modelo denominado *«dormir para olvidar, dormir para recordar»* (Fig. 23-14). Este modelo se basa en la observación de que el contenido de la memoria (dependiente del hipocampo) tiende a consolidarse con el tiempo, mientras que la reactividad emocional (dependiente de la amígdala) tiende a disminuir con el tiempo. Es decir, la memoria emocional tiene su origen en una hiperactivación neurovegetativa, pero con el paso del tiempo el recuerdo de dicha memoria va reactivando cada vez menos el sistema neurovegetativo, permaneciendo el recuerdo del contenido o los detalles de la experiencia almacenada (Recuadro 23-4). Según este modelo, el desacoplamiento de los contenidos mnésicos cognitivo y emocional ocurriría durante el sueño. Una vez más, la fisiología del sueño REM proporciona un ambiente neurobiológico idóneo para dicho desacoplamiento, es decir, para el refuerzo e integración del contenido de la memoria emocional mientras se reduce la activación neurovegetativa asociada a él. El desacoplamiento cognitivo-emocional sería muy importante, ya que si perdura la hiperactivación neurovegetativa cada vez que se recuerda una experiencia emocional se pueden producir estados de ansiedad crónica.

> Parece existir una importante relación entre el sueño, la regulación emocional y la memoria.

Sueño, sistema de refuerzo y abuso de sustancias

El papel del sueño en la cognición y la emoción está bien establecido. Sin embargo, todavía faltan estudios que exami-

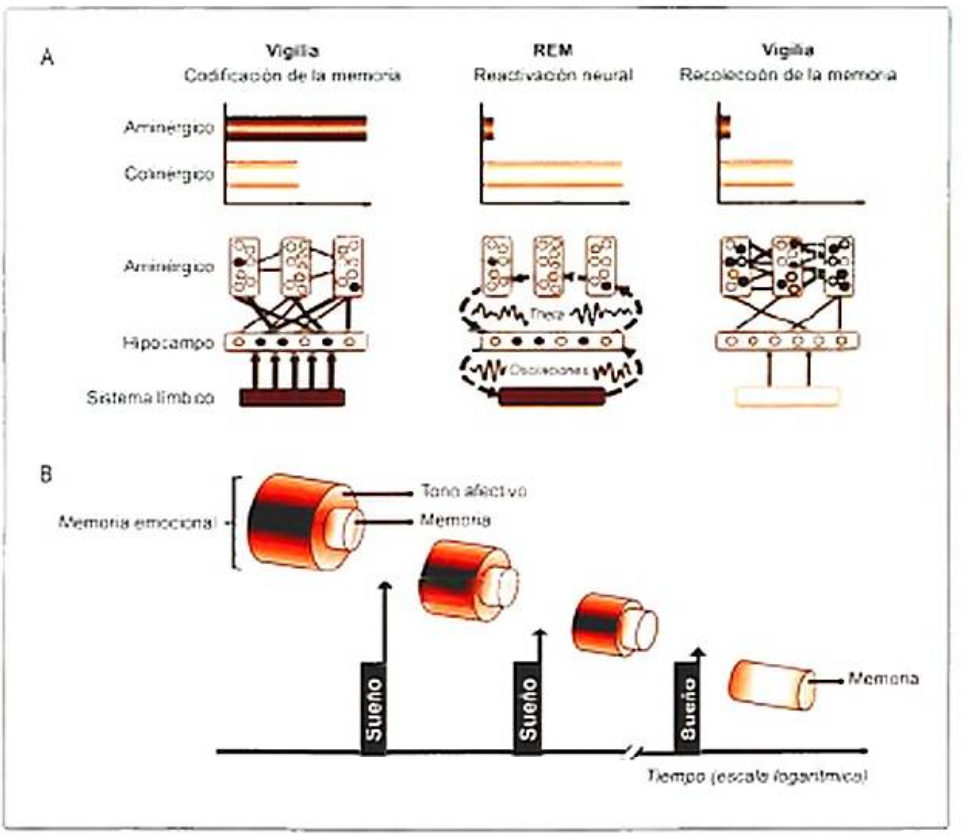


Figura 23-14. Modelo *«dormir para olvidar, dormir para recordar»* del procesamiento de la memoria emocional durante el sueño. **A)** El almacenamiento a largo plazo de la información emocional depende del hipocampo; el procesamiento de la memoria emocional durante la vigilia requiere que la codificación de dicha información se realice de forma coordinada mediante determinadas regiones corticales; este proceso es posible gracias al papel del sistema límbico, en especial de la amígdala, y es modulado mediante los altos niveles de neurotransmisión aminérgica. Las mismas estructuras cerebrales se reactivan durante el sueño REM y en su coordinación participan las oscilaciones theta, facilitándose el procesamiento de experiencias emocionales previamente aprendidas. Sin embargo, este procesamiento no depende de la neurotransmisión aminérgica, sino de los altos niveles colinérgicos durante el sueño REM. De este modo, este proceso permite que el tono afectivo de dicha memoria se pueda disminuir mientras que la experiencia en sí se consolide. El recuerdo posterior de la experiencia hace que se consoliden las conexiones corticocorticales, permitiendo que la experiencia se desacople de la emoción y sea integrada en el conocimiento general preexistente. **B)** Durante las noches consecutivas, y en especial el sueño REM, el reprocesamiento dependiente del sueño permite el reforzamiento y la retención de la información relevante que estaba previamente asociada a la emoción. No obstante, dado que el recuerdo de la información ocurre en ausencia de una fuerte neurotransmisión aminérgica (al contrario que durante su codificación), se reduce la reactividad neurovegetativa previniéndose un estado de ansiedad crónica.

Recuadro 23-4. El sueño y la memoria emocional postraumática

El modelo *«dormir para olvidar, dormir para recordar»* propone que si el contenido de la memoria emocional no se puede desacoplar de la respuesta neurovegetativa asociada a él, pueden producirse estados de ansiedad crónica como el trastorno por estrés postraumático. Por ejemplo, si el contenido emocional no se consigue separar del contenido cognitivo la primera noche después de un acontecimiento traumático, se intentará de nuevo la noche siguiente. Si la segunda tentativa también es infructuosa, se volverá a intentar en noches posteriores, y así sucesivamente. La cantidad de sueño REM probablemente incrementará en respuesta a esta incapacidad para desacoplar la información a lo largo de cada noche. De hecho, los ensueños repetitivos durante el sueño REM, en forma de pesadillas, son un síntoma clave del trastorno por estrés postraumático. Por lo tanto, las personas que sufren trastorno por estrés postraumático presentan hiperactivación ante estímulos asociados al trauma inicial, dado que no se ha completado la separación del significado afectivo de la memoria asociada al acontecimiento. Según estudios recientes, las personas que sufren trastorno por estrés postraumático podrían tener un nivel de transmisión adrenérgica insuficiente durante el sueño REM, lo que conlleva la hiperactivación del cerebro durante los periodos de sueño REM y previene el desacoplamiento del contenido cognitivo y emocional. De hecho, las personas que sufren trastorno por estrés postraumático no pueden superar el trauma hasta no procesar e integrar el significado emocional del acontecimiento traumático.

nen la relación entre el sueño y el uso y abuso de drogas y la neurobiología del sistema de refuerzo. Casi todas las drogas de abuso alteran la arquitectura normal del sueño, siendo el sueño REM el afectado con mayor frecuencia. Varios estudios han investigado los efectos de drogas como el etanol, los analgésicos, los alucinógenos o los hipnóticos (o somníferos) sobre el sueño. Los efectos de las drogas de abuso sobre el sueño se resumen en la tabla 23-1. El uso crónico de estas sustancias altera el sueño de forma grave, llevando a la persona adicta a aumentar el uso de la sustancia. Parece, por lo tanto, que el sueño podría participar en el círculo vicioso del abuso de sustancias. De hecho, a nivel neurobiológico, algunos de los sustratos neurales involucrados en la regulación y la modulación del sueño participan también en el procesamiento de las recompensas naturales (como se ha analizado a lo largo del cap. 21), en especial aquellas estructuras y redes neurales que forman parte del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (v. fig. 21-7, cap. 21).

Tabla 23-1. Resumen de los efectos sobre el sueño de distintas sustancias utilizadas típicamente como drogas de abuso

Droga	Efectos sobre el sueño						
	Tiempo total de sueño	Sueño no-REM			Sueño REM	Latencia de sueño	Vigilia tras el inicio del sueño
		Fase 1	Fase 2	SOL (Fases 3 y 4)			
Etanol	±	↑ (1ª mitad de la noche)	±	↑ (1ª mitad de la noche) ↓ (2ª mitad de la noche)	↓ (1ª mitad de la noche) ↑ (2ª mitad de la noche)	↓	↑ (2ª mitad de la noche)
Anfetamina	↓	±	±	±	↓	↑	↑
Cocaína	↓	±	±	±	↓	↑	↑
Cafeína	↓	±	±	±	↓	↑	↑
Nicotina	↓	±	±	±	↓	↑	↑
MDMA (éxtasis)	↓	±	↓	±	±	?	?
Morfina	↓	±	±	↓	↓	?	?
Heroína	↓	±	±	↓	↓	?	?
LSD	±	±	±	±	↑ (1ª mitad de la noche)	?	?
THC (marihuana)	±	±	±	↑	↓	?	?
Barbitúricos	↑	±	±	↓	↓	↓	?
Benzodiacepinas	↑	±	±	↓	±	↓	?
GHB	↑	±	±	↑	↑	↓	?

↑: aumento; ↓: disminución; ±: sin cambio; ?: efectos desconocidos o no estudiados.

> Dado este solapamiento neuroquímico y neuroanatómico, algunos investigadores han propuesto que las alteraciones del sueño modifican la sensibilidad a las recompensas, incluidas las sustancias de abuso.

El alcohol (o etanol) es una de las sustancias de abuso más frecuentemente utilizadas como hipnótico sin prescripción médica. El etanol activa el neurotransmisor inhibidor principal del cerebro, GABA, y a la vez inhibe el neurotransmisor excitador principal, el glutamato. Los efectos del etanol sobre el sueño son distintos durante la primera mitad de la noche que durante la segunda. Por ejemplo, en individuos sanos, durante la primera mitad de la noche el etanol reduce la latencia de sueño, reduce la cantidad de sueño REM y aumenta la cantidad de sueño SOL, mientras que en la segunda mitad de la noche aumenta la cantidad de vigilia, de fase 1 y de sueño REM y reduce la cantidad de sueño SOL. El aumento de sueño REM durante la segunda mitad de la noche parece ser una respuesta de compensación a la relativa supresión que ocurre durante la primera mitad de la noche. En otras palabras, los efectos del etanol se van disipando durante la primera mitad de la noche y el cuerpo intenta mantener un nivel normal de sueño REM incrementándolo durante la segunda mitad de la noche.

Sin embargo, el etanol tiene efectos distintos en las personas con alcoholismo de los que tiene en personas sanas. Al contrario de lo que se ve en individuos sanos, la latencia de sueño de las personas con alcoholismo incrementa durante el consumo de etanol. Este incremento parece reflejar una tolerancia a los efectos del etanol. Además, cuando las personas con alcoholismo consumen etanol se recorta el tiempo total de sueño. La mayoría de estos efectos del etanol desaparece durante el síndrome de abstinencia, tanto si éste es agudo como si es prolongado. Por ejemplo, durante el consumo, la cantidad de sueño SOL aumenta y la cantidad de sueño REM baja; durante la abstinencia, los dos tipos de sueño vuelven a sus niveles previos al consumo. De hecho, la cantidad de sueño REM durante la abstinencia muchas veces excede al nivel previo al consumo, a causa de un efecto de «rebote». Se cree que este «rebote» de sueño REM es un indicador de dependencia física hacia el etanol. Se sabe que los efectos del etanol sobre el sistema neural que regula el sueño perduran varios años tras el abandono del uso crónico de alcohol.

Los estimulantes como la cocaína, anfetamina, cafeína y nicotina producen *arousal* y contrarrestan la somnolencia diurna. La anfetamina y la cocaína aumentan directamente la actividad de los neurotransmisores monoaminérgicos noradrenalina y dopamina, tanto estimulando su liberación como bloqueando su reabsorción. La cafeína inhibe la transmisión de adenosina bloqueando sus receptores. La nicotina se une a un subtipo específico del receptor de la acetilcolina. Cuando se consumen justo antes de dormir, estos estimulantes prolongan la latencia de sueño y la cantidad de vigilia tras el inicio del sueño y suprimen el sueño REM. El cese de uso del estimulante conduce a un incremento del sueño SOL y de sueño REM y a una reducción de la latencia de sueño REM; es decir, al igual que con el etanol, también se produce un «rebote» de sueño REM. El éxtasis, conocido farmacológicamente como 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), estimula indirectamente la liberación de los neurotransmisores monoaminérgicos noradrenalina, dopamina y serotonina. Su consumo reduce el tiempo total de sueño y la cantidad de fase 2 del sueño no REM, pero no parece tener efectos significativos sobre el sueño REM.

Los analgésicos opiáceos, como la morfina y la heroína, tienen un alto potencial adictivo. Los opiáceos se unen a los mismos receptores endógenos en el cerebro a los que se unen las endorfinas. La morfina reduce el tiempo total de sueño y la eficiencia de sueño, y reduce la cantidad de sueño SOL y de sueño REM. La heroína es un opiáceo sintético que se convierte en morfina en el cuerpo, por lo que tiene los mismos efectos sobre el sueño que la morfina. Tal como se observa con los estimulantes, el abandono de los opiáceos produce un «rebote» de sueño REM, es decir, un aumento en la cantidad de sueño REM y una reducción en la latencia de sueño REM durante el período de abstinencia.

Los alucinógenos como mescalina, psilocibina y dietilamida de ácido lisérgico (LSD) inducen un estado parecido al de la ensoñación. La mayoría de los alucinógenos se unen a receptores de la serotonina. Sólo se han estudiado los efectos del LSD en el sueño. La administración de LSD aumenta la cantidad de sueño REM durante la primera mitad de la noche, pero sin modificar la cantidad total de sueño REM. El tetrahidrocannabinol (THC), ingrediente activo de la marihuana, funciona como sedante en dosis bajas y como alucinógeno en dosis altas. El THC se une a receptores cannabinoides endógenos del cerebro. La administración de marihuana o THC aumenta la cantidad de sueño SOL y reduce la cantidad de sueño REM, pero si la administración es crónica se desarrolla cierta tolerancia y estos efectos no se observan tan claramente.

Todos los fármacos hipnóticos inducen el sueño, es decir, reducen la latencia de sueño. Algunos, como los barbitúricos y las benzodiazepinas, tienen un alto potencial adictivo. Los barbitúricos y las benzodiazepinas se acoplan a un subtipo específico de receptor GABA, el $GABA_A$. Los barbitúricos suprimen el sueño REM, pero si se utilizan de forma crónica se desarrolla cierta tolerancia a este efecto. Su abandono produce un «rebote» de sueño REM. Las benzodiazepinas, por su parte, afectan poco el sueño en dosis clínicas. Un fármaco hipnótico es el γ-hidroxibutirato (GHB), el cual se utiliza como droga recreativa. Al contrario de los barbitúricos, el GHB aumenta la cantidad de sueño SOL y de sueño REM.

> Los efectos sobre el sueño de las sustancias adictivas se deben al solapamiento neuroquímico entre los mecanismos de acción de las drogas y los sistemas neurales que regulan el sueño y el *arousal*.

Dicho solapamiento también podría explicar los efectos de la privación o alteración del sueño sobre el consumo de sustancias. De hecho, tanto los indicadores subjetivos (cuestionarios) como objetivos (polisomnográficos) de mala calidad de sueño predicen la probabilidad de recaída en personas con adicción a drogas.

La privación de sueño aumenta los niveles cerebrales de dopamina, noradrenalina e hipocretinas. La dopamina des-

empeña un papel central en la respuesta a las recompensas. La privación de sueño aumenta específicamente la cantidad de dopamina en el sistema de recompensa mesocorticolímbico. La noradrenalina participa no sólo en la regulación del sueño, sino también en la recaída al consumo de sustancias adictivas inducida por el estrés. Las hipocretinas sirven de neuromoduladores de los sistemas de vigilia y de sueño y es posible que también participen en la sincronización de las conductas motivadas por recompensas, por ejemplo, la alimentación y la búsqueda de drogas. Las hipocretinas también desempeñan un papel importante en el sistema de recompensa mesocorticolímbico, participando en la conducta de búsqueda de drogas (en particular si ésta ha sido previamente extinguida) y en el control del consumo de comida.

¡ Desde un punto de vista evolutivo, el hecho de que exista una interacción entre los sistemas que regulan el sueño y el *arousal* y el sistema de refuerzo tiene un significado adaptativo, ya que la relevancia de las recompensas naturales debería ser máxima cuando el animal está despierto para buscarlas.

Lamentablemente, lo mismo se puede decir para las drogas de abuso, ya que utilizan, o más bien, se aprovechan de los mismos sustratos neurales. Se ha observado que la privación de sueño aumenta directamente la sensibilidad a la recompensa bajando el umbral de la autoestimulación craneal en ratas e incrementando la frecuencia de respuestas a la estimulación eléctrica gratificante (Recuadro 23-5).

Finalmente, tanto los estudios realizados en animales como en seres humanos indican que los genes determinantes de la ritmicidad circadiana pueden desempeñar un papel importante en la adicción a las drogas de abuso, y que el uso crónico de éstas puede afectar directamente los ritmos circadianos. Las personas con adicción a las drogas presentan alteraciones en la ritmicidad circadiana. Por ejemplo, tienen alteraciones del ciclo de sueño y vigilia, de los ciclos de actividad y de alimentación, así como de los ritmos de la temperatura corporal, cortisol y presión arterial. Además, existe cierta variación circadiana en la sensibilidad a casi todas las drogas de abuso; por ejemplo, algunas producen efectos más pronunciados durante la mañana que durante la noche. Las drogas de abuso como la cocaína, metanfetamina, nicotina y etanol pueden alterar los ritmos biológicos, alterando el efecto regulador del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior.

¡ La alteración de los ritmos circadianos con el uso de drogas podría desempeñar un papel muy importante en el desarrollo de la adicción.

Recuadro 23-5. Privación de sueño y autoadministración de cocaína

Un estudio realizado en la Universidad del estado de Pennsylvania ha demostrado por primera vez, usando un modelo animal, una relación significativa entre la privación de sueño y la facilitación de la búsqueda y uso de drogas. Aplicando un método de privación de sueño aguda denominado «el método del objeto nuevo», Puhl et al. observaron que una privación de 4 horas de sueño fue suficiente para causar un incremento en la frecuencia y la eficiencia de la autoadministración de cocaína en ratas. Las ratas habían aprendido a autoadministrarse cocaína de forma intravenosa mediante un paradigma de aprendizaje operante. En este paradigma, las ratas tenían que lamer uno de dos grifos vacíos. Cuando la rata lamía uno de los grifos, pero no el otro, esta conducta se recompensaba mediante la infusión de cocaína. Después del entrenamiento, se vio que las ratas privadas 4 horas de sueño se autoadministraron la cocaína más frecuentemente que las ratas de control con sueño normal. Además, las ratas privadas de sueño pasaban más tiempo junto al grifo asociado a la cocaína que junto al grifo no asociado a la droga.

Sueño y ensueños

Como se ha visto en apartados anteriores, aunque la capacidad de procesamiento de estímulos sensoriales externos es mínima durante el sueño, el cerebro continúa procesando información mientras se duerme. El cerebro se sirve de los fragmentos de memorias adquiridas durante la vigilia para tejer las imágenes, pensamientos y narrativas que suelen denominarse *ensueños*. Lejos de ser cognición al azar o sin significado, los ensueños parecen desempeñar un papel importante en el procesamiento de la información, ya sea en la consolidación de la memoria de eventos pasados como en la planificación de acontecimientos futuros.

Considerados en la Antigüedad como mensajes de los dioses o pronósticos del futuro, los ensueños se empezaron a estudiar a finales del siglo XIX desde la psicología científica. No obstante, durante varias décadas después, la conceptualización de los ensueños fue dominada por la idea de que esas experiencias nocturnas tan extrañas tenían su origen en mecanismos distintos de los que regulaban la cognición normal durante la vigilia. Al publicar *La interpretación de los sueños* en 1900, Sigmund Freud popularizó la idea de que el contenido de los ensueños no se puede interpretar tal como aparece, sino que refleja mecanismos psicológicos complejos completamente diferentes de los que generan los pensamientos y emociones durante la vigilia. Aunque ya se ha arraigado en la psicología popular la noción freudiana de que los ensueños comunican un «significado oculto», los estudios experimentales no han confirmado dicha hipótesis. Como consecuencia del avance de la *teoría del procesamiento de la información*, se reconoce desde hace varias décadas que gran parte del contenido de los ensueños se construye a partir de elementos de la memoria, tanto lejana como reciente. En una serie de estudios de la década de 1960, los investigadores John Antrobus y David Foulkes propusieron dos influyentes modelos cognitivos de los ensueños. Los dos conceptualizaron la experiencia subjetiva durante el sueño como una extensión –y no una desviación– de las actividades del cerebro durante la vigilia. De hecho, el análisis del contenido de los ensueños dio lugar a la hipótesis de que los ensueños ayudan a procesar la experiencia reciente y servirse de ella para planificar la acción futura mucho antes de que aparecieran estu-

dios en favor de esta hipótesis desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva.

En oposición directa a la teoría psicoanalítica de los ensueños, Allan Hobson y Robert McCarley presentaron la *hipótesis de la activación-síntesis* en 1977, una explicación de los ensueños muy influyente en el campo de la investigación del sueño, que rechazó la idea de que los ensueños reflejaran un «significado» que debía descifrarse. El postulado central del modelo de Hobson era que los ensueños tienen su origen en la actividad neuronal del tronco del encéfalo generada durante el sueño REM (la «activación»), y que los ensueños son el intento del cerebro durmiente de comprender la información caótica que ha llegado a los circuitos corticales superiores (la «síntesis»). De hecho, una característica principal del sueño REM son las salvas intermitentes de actividad del tronco del encéfalo, es decir las ondas PGO y los movimientos oculares rápidos. Así, los ensueños, entendidos como imágenes narrativas y con cierta carga emocional, son muy probables durante el sueño REM y mucho menos probables durante el sueño no REM.

Sólo en los últimos años han aparecido datos experimentales que han permitido el desarrollo de un modelo detallado de la cognición durante el sueño, incluidos los ensueños. En la actualidad, la neurociencia es capaz de responder a preguntas sobre la naturaleza y la función de los ensueños que parecían imposibles de resolver hace algunas décadas. Los modelos modernos de los ensueños se han centrado en entender los mecanismos neurales y psicológicos observables que producen los ensueños y cualquier otro tipo de cognición durante el sueño.

En una actualización reciente de la hipótesis de la activación-síntesis, Allan Hobson y Edward Pace-Schott han integrado hallazgos neurofisiológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen sobre el sueño REM para aportar un marco conceptual acerca de la generación de los ensueños (fig. 23-15). Este modelo postula las siguientes generalizaciones sobre las redes neurales que participan en la generación de los ensueños. En primer lugar, los sistemas de activación ascendente activan el prosencéfalo basal de forma distinta (desde un punto vista tanto neuroquímico como neuroanatómico) a como lo hacen durante la vigilia para inducir y mantener el *arousal*. En segundo lugar, durante el sueño REM se activan selectivamente los circuitos corticales mediales, es decir, las áreas asociativas parietales y paralímbicas, mientras que los circuitos que incluyen la corteza sensorial primaria y/o las regiones ejecutivas frontales no se activan significativamente durante el sueño REM. Esto explica por qué los ensueños tienen tanta carga emocional y social pero presentan deficiencias tan obvias en orientación, lógica y memoria operativa. En tercer lugar, durante el sueño REM se activan también selectivamente determinados circuitos subcorticales, entre los que se encuentran las estructuras del sistema límbico, los ganglios basales, y el diencéfalo. El modelo, por lo tanto, explica mediante bases neurales por qué los ensueños contienen de forma prominente elementos emocionales (región límbica), motores (ganglios basales) e instintivos (diencéfalo).

Por otro lado, está cada vez más claro que los ensueños, o cualquier tipo de cognición similar a ellos, también ocurren en ausencia del sueño REM, incluso durante las fases más profundas, como el sueño SOL. El hecho de que se sueñe durante

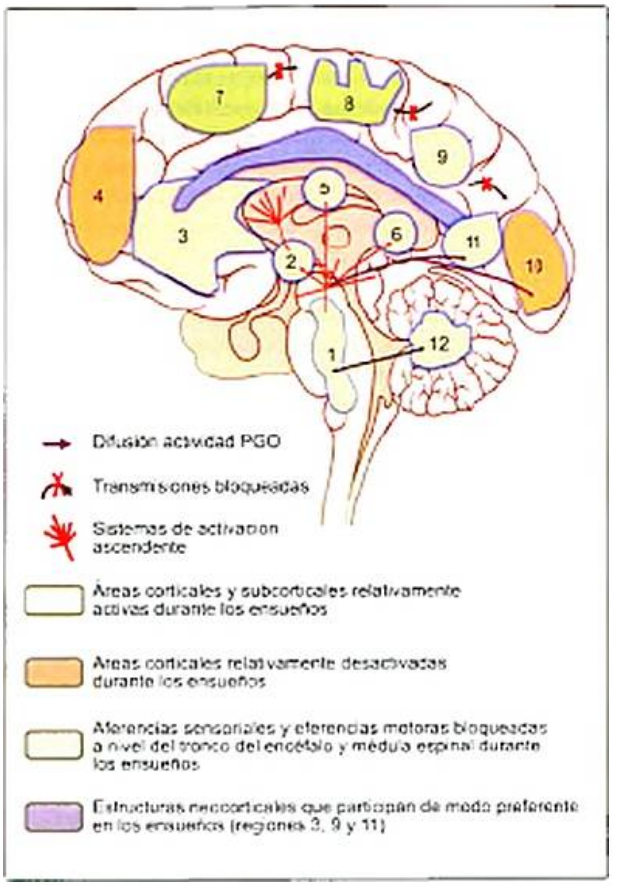


Figura 23-15. Modelo actualizado de la hipótesis de activación-síntesis de Allan Hobson y Edward Pace-Schott. Regiones 1 y 2: núcleos de la protuberancia, del mesencéfalo y del diencéfalo que participan en los sistemas de activación ascendente (encargados de producir *arousal*; su papel en los ensueños es proporcionar la base para los procesos conscientes e instintivos y la transmisión de información visuomotora a través del sistema de ondas pontogeniculooccipitales [PGO]). Región 3: estructuras límbicas y paralímbicas corticales y subcorticales (amígdala, cíngulado anterior, corteza parahipocampal, hipocampo, corteza frontal medial; base de la emocionalidad y tono afectivo de los ensueños). Región 4: corteza prefrontal dorsolateral (su desactivación es la base de la pérdida de acción volitiva, de pensamiento lógico, de orientación temporal y de memoria operativa en los ensueños). Región 5: ganglios basales (centros de control motor; su activación es la base del control e iniciación del movimiento ficticio en los ensueños). Región 6: centros de relevo talamocortical y circuitos talamosubcorticales (principalmente, el núcleo geniculado lateral del tálamo; circuitos encargados de transmitir la información PGO hacia la corteza). Región 7: corteza motora primaria (el bloqueo de las eferencias desde la médula espinal y el tronco de encéfalo a este área es la base de la imaginería ficticia motora). Región 8: corteza sensorial primaria (el bloqueo de las eferencias desde la médula espinal y el tronco de encéfalo a este área es la base de la imaginería ficticia sensorial). Región 9: lóbulo parietal inferior (su activación proporciona la organización espacial en los ensueños). Región 10: corteza visual primaria (el bloqueo de las eferencias desde la médula espinal y el tronco de encéfalo a esta área es la base de la imaginería ficticia visual). Región 11: corteza visual asociativa (su activación proporciona la integración de imágenes visuales durante el ensueño). Región 12: cerebelo (su relativa activación contribuye al control motor fino durante los ensueños).

el sueño no REM de una manera tan vívida, extraña y narrativa como durante el sueño REM es un problema para los modelos que proponen que los ensueños son una producción exclusiva de las características fisiológicas del sueño REM. Sin embargo, hay indicios de que durante el sueño no REM se dan microestados neurofisiológicos similares a los del sueño REM. Por ejemplo, las ondas PGO, que ocurren en salvas acompañando a los movimientos oculares durante el sueño REM, también ocurren de forma aislada y breve durante el sueño no REM que precede al sueño REM.

La neurociencia cognitiva actual ha propuesto un modelo basado en la relación cerebro-memoria para entender los ensueños. Este modelo conceptualiza el ensueño como una cognición espontánea «*off-line*» de las muchas que ocurren durante estados de descanso (p. ej., soñar despierto o quedarse obnubilado). En este tipo de cognición «*off-line*» participa fundamentalmente la reactivación neural de los trazados de memoria. Se sabe que «reactivar» una experiencia reciente desempeña un papel crítico en la consolidación y la evolución de la memoria, ayudando a la persona a procesar la experiencia y prepararse para el futuro (Recuadro 23-6). Los estudios no experimentales indican claramente que la experiencia reciente se representa frecuentemente en los ensueños. Por ejemplo, en un análisis de contenido de ensueños, el 51 % de los ensueños tenían al menos un rasgo claramente inspirado en una experiencia durante la vigilia. Sin embargo, sólo el 2 % de los ensueños representan fielmente el acontecimiento específico ocurrido durante la vigilia. Por lo tanto, la mayoría de los ensueños incorporan elementos de una experiencia durante la vigilia, como un personaje o un tema, sin copiar el contexto original en el que dichos elementos ocurrieron.

Recuadro 23-6. Ensueños para recordar

Robert Stickgold, de la Universidad de Harvard, ha demostrado que la actividad de los sistemas de memoria en el «cerebro durmiente», en concreto, la «reactivación» de los trazados de memoria, contribuye a la experiencia consciente de los ensueños. Su laboratorio y otros han demostrado experimentalmente que durante el sueño no REM de la primera mitad de la noche, cuando la «reactivación» de memoria puede ser máxima, es muy probable que el contenido de los ensueños refleje experiencias aprendidas o vividas recientemente. Su grupo ha explorado esto observando cómo las tareas de aprendizaje que suponen mucha concentración o emoción, influyen en el contenido de los pensamientos e imágenes generados durante el sueño. Por ejemplo, un tercio de los participantes que jugaron mucho al videojuego *Alpine Racer II* tuvo ensueños que contenían pensamientos o imágenes asociados al videojuego muy al inicio del sueño. En otro estudio, los participantes se entrenaron en una tarea visual de navegación de un laberinto. Después, se permitió a algunos echar una siesta de 90 minutos y a otros no. Aquellos participantes que echaron una siesta y tuvieron ensueños relacionados con la tarea demostraron un mejor recuerdo en la tarea de laberinto, y esto se observó en su rendimiento. Estos resultados sugieren que los ensueños reflejan, al menos en parte, procesos mnésicos en el cerebro durmiente.

En resumen, los estudios neuropsicológicos y neurofisiológicos sugieren que debe abandonarse el concepto del ensueño como un fenómeno inescrutable basado en procesos psicológicos completamente desconocidos, con fines misteriosos, irrelevantes o incluso sin fin alguno. Al contrario, los ensueños se deben considerar parte del continuo de la experiencia subjetiva, la cual se extiende del sueño a la vigilia y participa en el procesamiento mnésico, tanto en la consolidación de las memorias existentes como en la simulación de posibles acontecimientos futuros. Desde este punto de vista, los ensueños son el producto de un cerebro que constantemente traduce y procesa información del entorno, incluida la emocional.

NEUROCIENCIA COGNITIVA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente, seguido de la apnea del sueño. Mientras que un 30 % de la población general dice que tiene dificultades para quedarse o permanecer dormidos, aproximadamente un 10 % dice que sufre insomnio crónico. Sin embargo, los trastornos del sueño reciben menos atención en la bibliografía de lo que deberían y, por extensión, no reciben el tratamiento adecuado. Esto se refleja en que un 60 % de las personas que sufren insomnio jamás hablan con su médico sobre sus dificultades para dormir. Está claro que uno de los objetivos fundamentales de la investigación clínica del sueño ha sido entender por qué las personas no pueden dormir. No obstante, sigue sin entenderse bien la etiología, la fisiopatología y las consecuencias neurocognitivas de los trastornos del sueño.

Insomnio crónico

Según las clasificaciones diagnósticas actuales como el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) o la *Clasificación internacional de los trastornos del sueño* (ICSD), el insomnio se define como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o despertar muy temprano por la mañana, o tener un sueño no reparador, lo que conlleva una alteración significativa del funcionamiento diurno que no se puede atribuir a ningún otro trastorno del sueño, psiquiátrico o médico. Si el insomnio dura 1 mes o menos, se denomina transitorio; este tipo se debe frecuentemente al efecto de factores estresantes externos y por lo general desaparece después de que la persona se adapte al acontecimiento estresante o dicho acontecimiento se resuelva. Si el insomnio dura entre 1 y 6 meses, se denomina subagudo; si dura más de 6 meses, se denomina crónico. En la actualidad se considera que las dificultades del sueño pueden ser síntomas de otros problemas médicos, pero que el insomnio crónico es un síndrome de por sí.

A finales de la década de 1970, Anthony Kales propuso que los pacientes con insomnio crónico se encuentran en un estado de *arousal* emocional, causado por la internalización de las emociones durante el manejo de acontecimientos estresantes; este *arousal* emocional conduciría a una activación fi-

siológica constante. Así, a la hora de acostarse, los insomnes están tensos y ansiosos y rumian sobre cuestiones relacionadas con la salud, el trabajo o los asuntos personales. En consecuencia, desarrollarían un «miedo a no dormir», el cual intensificaría su *arousal* emocional y exacerbaría su insomnio. Arthur Spielman propuso un modelo parecido para describir la etiopatogenia del insomnio, denominado *modelo de las 3 P*. Según este modelo, tres factores influyen en el inicio y la progresión del insomnio: las características heredadas o aprendidas que *predisponen* al insomnio; los factores *precipitantes*, como problemas de salud o acontecimientos estresantes, y las actitudes y conductas disfuncionales que *perpetúan* el insomnio, como intentar dormir y permanecer en la cama si no se puede, el miedo a no dormir y la mala percepción del sueño. Este modelo postula que, con el tiempo, el insomnio persiste al hacerse independiente de su origen, es decir, de los factores que lo precipitaron.

Los insomnes típicamente refieren que la duración de su sueño es significativamente más corta en comparación a las personas que duermen bien. Sin embargo, los estudios con PSG han demostrado que el sueño de muchos insomnes tiene una duración parecida a la de los que duermen bien. Por lo tanto, se considera que, en general, los insomnes subestiman la duración de su sueño. A este fenómeno se lo ha denominado *mala percepción del sueño* y en la clasificación diagnóstica ICSD se considera un tipo específico de insomnio. Como se verá a continuación, parece que la duración objetiva del sueño, más que la subjetiva, es un marcador de la gravedad biológica del insomnio y de sus subtipos.

Por otro lado, las personas con insomnio suelen quejarse de somnolencia y fatiga. Como se ha señalado en apartados anteriores, la somnolencia, que se mide con la Prueba Múltiple de Latencia de Sueño (*Multiple Sleep Latency Test*, MSLT), está incrementada en las personas privadas de sueño. Sin embargo, los insomnes, a pesar de su sensación de fatiga, tienen un nivel de alerta significativamente mayor al de los que duermen bien, como demuestra su mayor latencia de sueño en el MSLT. Por lo tanto, la *somnolencia* es una sensación de cansancio físico y/o mental asociado a una mayor propensión al sueño, mientras que la *fatiga* es una sensación subjetiva de cansancio físico y/o mental que *no* está asociada a una mayor propensión al sueño.

> El MSLT se usa para medir el intervalo entre el inicio de una siesta diurna y los primeros indicios de sueño, es decir, la latencia de sueño. La prueba se basa en la idea de que cuanto más somnolienta esté la persona, tanto más rápido se dormirá. Para realizar esta prueba se requiere un montaje, en términos de registro de EEG, EMG y EOG, parecido al de una PSG nocturna. La prueba consiste en cuatro o cinco ocasiones para echar una siesta de 20 minutos; estas ocasiones se programan con intervalos de 2 horas, aproximadamente. Si el individuo se duerme, se lo despierta y sale de la cama hasta la siguiente ocasión de siesta.

Varios estudios desde la década de 1970 han demostrado que el insomnio crónico está asociado con un estado de hiperactivación fisiológica. Antes del sueño y durante su transcurso, los insomnes tienen valores significativamente mayores en temperatura rectal, pulso, vasoconstricción y movimientos de músculos esqueléticos, en comparación con los individuos que duermen bien. También tienen mayores niveles de cortisol, especialmente durante la tarde y la primera mitad de la noche. De hecho, los insomnes con duración corta de sueño, medida mediante PSG, tienen mayores niveles de cortisol que los insomnes con una duración de sueño relativamente normal. Además, algunos estudios recientes han demostrado que durante la latencia de sueño los insomnes muestran en el EEG una potencia de la actividad beta aumentada y una potencia de la actividad delta reducida respecto a los individuos que duermen bien. Durante el sueño no REM, presentan una potencia de la actividad beta y de la actividad gamma aumentada, una potencia de la actividad theta y delta reducida, y carecen de la caída aguda en la potencia de la actividad alfa que normalmente se observa en los individuos que duermen bien. Durante el sueño REM, presentan un incremento en la potencia de la actividad alfa y beta, y una disminución de la potencia de la actividad theta y delta. Los estudios de neuroimagen también han aportado evidencias de esta hiperactivación fisiológica en el insomnio crónico. En un estudio reciente mediante PET, los insomnes presentaron un elevado metabolismo de la glucosa cerebral global, en comparación con un grupo de individuos de control que dormían bien. Durante la transición de la vigilia al sueño, la reducción de actividad en regiones que promueven la vigilia era menor en los insomnes que en el grupo de control. Sin embargo, el metabolismo en las regiones prefrontales durante la vigilia estaba reducido en los insomnes. Además, el metabolismo cerebral elevado se relacionaba positivamente con la alteración objetiva del sueño en los insomnes. Estos hallazgos, junto con los de los estudios de MSLT, apoyan la idea de que el insomnio crónico supone un estado de hiperactivación fisiológica durante las 24 horas y no sólo durante el sueño (Recuadro 23.2).

Los insomnes normalmente se quejan de déficits cognitivos, como problemas de concentración, atención y memoria. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han conseguido identificar un patrón definido y reproducible de problemas cognitivos en las personas con insomnio. De hecho, la falta de acuerdo se da tanto entre los estudios como entre las funciones cognitivas examinadas. Aunque hay indicios de que los insomnes sufren déficit en pruebas de atención, éstos no son tan claros en medidas de alerta, atención sostenida, focalizada, dividida o alternante. Además, estudios de fluidez verbal, formación de conceptos, razonamiento y funcionamiento ejecutivo han dado resultados contradictorios.

Sin embargo, cabe notar que la gran mayoría de los estudios con insomnes que no han conseguido demostrar déficits cognitivos ni hiperactivación fisiológica significativos, han basado su diagnóstico de insomnio únicamente en las quejas subjetivas de los pacientes y no en hallazgos objetivos de alteración del sueño. De hecho, en la mayoría de los estudios negativos que sí disponían de medidas PSG, los insomnes dormían tan bien como los individuos de control normales. El uso de la duración de sueño medida mediante PSG ha sido un avance reciente muy importante para entender el insomnio crónico. Así, la combinación de la queja subjetiva de in-

Recuadro 23-7. ¿Ratas insomnes?

La mayoría de los estudios experimentales que han intentado reproducir un modelo animal de insomnio han sido infructuosos, ya que casi todos han sido modelos de privación de sueño. Recientemente, Georgina Cano, de la Universidad de Harvard, realizó un estudio en el que inducía en ratas alteraciones del sueño en respuesta a un estímulo estresante. Los investigadores mantuvieron a un grupo de ratas macho en una caja que había sido previamente ocupada por otra rata macho, exponiéndolas a su olor, lo que producía en ellas una respuesta aguda de estrés. Estas ratas mostraron una mayor latencia de sueño, una mayor cantidad de vigilia y de actividad gamma en el EEG durante el sueño tras haber sido expuestas al estímulo estresante. Cuando se sacrificó a las ratas y se estudió la expresión de proteína Fos en su cerebro, ésta estaba significativamente elevada en la corteza cerebral, la amígdala y el sistema de activación ascendente y, además, en el área preóptica ventrolateral. Estos hallazgos indican que las ratas sometidas a estrés presentan una activación simultánea del sistema de *arousal* y del sistema de sueño, lo que apoyaría el modelo de la hiperactivación como mecanismo neurofisiológico subyacente al insomnio crónico.

somnio y de la duración objetiva de sueño ha permitido valorar la gravedad biológica del trastorno. Se ha demostrado que los insomnes que duermen relativamente poco presentan déficits cognitivos, en particular, déficit en tareas de atención alternante. Por el contrario, los insomnes que tienen una duración de sueño relativamente normal (p. ej., ≥ 6 horas) no presentan ni una hiperactivación fisiológica ni déficits cognitivos significativos. No obstante, estos insomnes que duermen de forma relativamente normal se caracterizan por rasgos de personalidad ansioso-rumiativos, por tener pobres mecanismos de afrontamiento y por subestimar la duración de su sueño (es decir, la *mala percepción del sueño* mencionada anteriormente).

> Las medidas fisiológicas del sueño pueden ayudar a identificar distintos subtipos de insomnio crónico y guiar su tratamiento, ya sea farmacológico o psicológico. Aun así, se necesitan más avances en la neurobiología del insomnio crónico para que se mejore el tratamiento de este trastorno.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

A las personas con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) les cuesta respirar mientras duermen. El SAOS es un trastorno del sueño muy prevalente en hombres obesos de mediana edad, aunque también se presenta en mujeres y en individuos delgados. Aproximadamente un 4 % de los hombres y un 2 % de las mujeres de la población general cumplen los criterios clínicos y polisomnográficos actuales para el diagnóstico de SAOS. Un número mayor de personas, entre un 17-24 % de los hombres y un 5-9 % de las mujeres, presentan un índice de apneas y/o hipoapneas (IAH) durante el sueño de más de 5 pausas respiratorias por hora de sueño.

> El IAH es un índice de gravedad del síndrome de apnea obstructiva del sueño que combina la presencia de apneas e hipoapneas durante el sueño. Una apnea consiste en un cese del flujo respiratorio durante al menos 10 segundos, asociado con un descenso de al menos un 3 % en la saturación de oxígeno en sangre, mientras que una hipoapnea consiste en una reducción de al menos un 50 % del flujo respiratorio. Durante una pausa respiratoria el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula los quimiorreceptores que provocan que la persona se despierte haciendo esfuerzos por poder respirar. El IAH se calcula dividiendo el número de apneas e hipoapneas por el número de horas de sueño y se categoriza como leve (5-15), moderado (15-30) o grave (más de 30).

Muchas personas con SAOS, aunque no todas, suelen tener excesiva somnolencia diurna (evaluada mediante el MSLT). Lo mismo ocurre con los trastornos cardiovasculares; la mayoría de los individuos con SAOS presentan, por ejemplo, hipertensión. El tratamiento de elección en la actualidad es un dispositivo de presión continua de aire a presión, denominado CPAP (*continuous positive airway pressure*, presión positiva continua de la vía aérea), consistente en una mascarilla que se coloca la persona sobre la nariz y la boca y que le proporciona aire a presión, lo que mantiene abiertas las vías respiratorias superiores, disminuyendo el número de pausas respiratorias durante el sueño y el nivel de somnolencia. Sin embargo, el tratamiento mediante CPAP no suele tener efectos significativos sobre otras complicaciones típicamente presentes en este trastorno, como sobrepeso u obesidad y resistencia a la insulina o diabetes.

Determinadas características clínicas sugieren que el SAOS podría ser una manifestación del síndrome metabólico. El SAOS y el síndrome metabólico comparten una fuerte asociación con la obesidad, la hipertensión, la diabetes, el género masculino (obesidad androgénica o central) y la menopausia en la mujer. Además, el curso natural de ambos trastornos es similar, ya que aumenta con la edad. En ambos trastornos se da un círculo vicioso de ganancia de peso (en especial, entre la juventud y la mediana edad), ronquido, desarrollo de pausas respiratorias, somnolencia diurna, mayor ganancia de peso, empeoramiento de las pausas respiratorias y mayor somnolencia diurna. Según ha propuesto el investigador Alexandros Vgontzas, de la Universidad del Estado de Pennsylvania, esto sugiere que la etiología del SAOS podría ser no tanto local, por una deformidad anatómica de la vía aérea superior, sino sistémica, probablemente neuroendocrina e inflamatoria.

Se considera que los periodos de hipoxemia que ocurren durante las pausas respiratorias podrían dañar las neuronas implicadas en el mantenimiento de la vigilia y el alerta, como las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas del mesencéfalo y la protuberancia, siendo esta hipoxemia la causa de la excesiva somnolencia diurna. Sin embargo, la excesiva somnolencia diurna ocurre también en individuos obesos sin SAOS, lo que indica que puede ser causada también por factores neuroendocrinos. Los estudios neuropsicológicos han demostrado que los pacientes con SAOS grave presentan déficits en velocidad de procesamiento, atención sostenida, me-

moria operativa y memoria a largo plazo, y, en menor medida, en las funciones ejecutivas, específicamente en tareas de fluidez verbal, planificación y secuenciación. Los individuos con un síndrome leve, sin embargo, no parecen presentar déficits cognitivos significativos.

Se ha considerado que los déficits cognitivos asociados con el SAOS se pueden deber a la fragmentación del sueño y/o a la hipoxemia nocturna. Sin embargo, los estudios neuropsicológicos no han mostrado una asociación significativa entre el índice de alteración respiratoria del sueño, que considera tanto el IAH como los *arousals* en el EEG relacionados con pausas respiratorias, y el rendimiento cognitivo. Los estudios más recientes parecen indicar que los déficits en tareas atencionales y de memoria se deben a la excesiva somnolencia diurna. De hecho, el tratamiento mediante CPAP parece mejorar el funcionamiento cognitivo al reducir el nivel de somnolencia diurna. Por otro lado, los déficits ejecutivos se han atribuido fundamentalmente a la hipoxemia nocturna, que es mayor en los casos graves, y a la cual la corteza prefrontal es especialmente vulnerable. Hasta la fecha, no se ha estudiado la contribución relativa de las alteraciones neuroendocrinas sobre el rendimiento cognitivo en las personas con SAOS.

> Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los individuos con SAOS grave presentan alteraciones cerebrales fundamentalmente en los lóbulos frontales y el hipocampo.

Trastornos relacionados con el sueño no REM

Existen varios trastornos de sueño cuyos síntomas se presentan exclusivamente durante el sueño no REM. Entre ellos se incluyen los trastornos de *arousal*, como los *arousals* confusionales, los terrores nocturnos y el sonambulismo. Los *arousals* confusionales se caracterizan por episodios de confusión mental y agitación al despertar que ocurren por lo general durante el sueño profundo de la primera mitad de la noche. Las personas con este trastorno típicamente muestran desorientación temporal y espacial, alteración del habla y amnesia, tanto anterógrada como retrógrada. También pueden darse alteraciones en la percepción, conductas inapropiadas o agresivas. Se desconoce la prevalencia de los *arousals* confusionales, pero parecen ocurrir sobre todo en niños menores de 5 años, siendo mucho menos frecuentes en niños mayores y muy poco frecuentes en personas adultas. Los estudios mediante PSG demuestran que los *arousals* confusionales ocurren durante el sueño SOL del primer tercio de la noche. El registro de estos *arousals* mediante EEG detecta episodios breves de actividad delta, patrones theta durante la fase 1, episodios repetitivos de microsueños o un ritmo alfa difuso o poco reactivo. De hecho, se pueden inducir *arousals* confusionales en un individuo sano si se lo despierta a la fuerza en pleno sueño SOL. Cualquier factor que haga el sueño más profundo o que dificulte el despertar puede predisponer a los *arousals* confusionales, como la privación de sueño, las alteraciones del ritmo circadiano, y el uso de hipnóticos o depresores del sistema nervioso central (SNC). Algunas enfermedades neurodegenerativas, como la de Alzheimer, también pueden cursar con *arousals* confusionales. En raras ocasiones los *arousals* confusionales se deben a anormalidades en áreas del cerebro que controlan el *arousal*, como la sustancia gris periacueductal, el área reticular del mesencéfalo y el hipotálamo posterior. Su tratamiento consiste simplemente en consolar al individuo y evitar factores precipitantes (privación de sueño, depresores del SNC, estrés) y, en ocasiones, el tratamiento farmacológico con estimulantes suaves para aligerar el sueño profundo.

Los terrores nocturnos se distinguen de las pesadillas porque ocurren durante las fases profundas del sueño, es decir, durante el sueño SOL en lugar de producirse durante el sueño REM. Además, las personas que sufren de terrores nocturnos no suelen recordar el ensueño y resulta muy difícil consolarlas. Los terrores se acompañan de vocalizaciones incoherentes y pueden durar entre 30 segundos y 5 minutos. También pueden darse taquicardia, taquipnea, enrojecimiento de la piel, diaforesis, dilatación pupilar y elevado tono muscular. Algunos factores que suelen precipitar los terrores nocturnos son la privación de sueño, la fiebre y el uso de depresores del SNC. Los terrores nocturnos tienen una prevalencia de un 3 % en niños y de un 1 % en adultos; la edad de inicio típica es entre los 4 y los 12 años y son más frecuentes en los hombres. La PSG suele demostrar un despertar abrupto durante un episodio de sueño SOL con hiperactivación simpática, algo que no se observa con las pesadillas. El trastorno generalmente se resuelve al iniciarse la pubertad; no obstante, los factores que predisponen al trastorno se pueden tratar, por ejemplo, identificando y tratando otros trastornos del sueño y evitando la privación de sueño. Durante un terror nocturno, se debe cuidar que los individuos no se hagan daño, pero sin despertarlos, hablando tranquilamente y sin restringir su movimiento. Un tratamiento no farmacológico que parece ser eficaz consiste en la programación de despertares durante la noche, es decir, despertar al individuo cada cierto tiempo para evitar que se produzcan los terrores.

Las personas con sonambulismo realizan conductas motoras complejas, como preparar la comida o realizar tareas domésticas estando dormidos. Típicamente no responden a otros individuos si les hablan o se les ponen enfrente. Los episodios ocurren típicamente durante el primer tercio de la noche y van acompañados de amnesia total. Este trastorno es muy frecuente en los niños; su prevalencia entre los 4 y los 6 años es del 15-30 %. Por el contrario, sólo el 3 % de los adultos es sonámbulo. La prevalencia no difiere entre ambos sexos, pero es mucho mayor en los hombres que en las mujeres. También es más frecuente que los varones muestren una conducta agresiva durante sus episodios de sonambulismo. Parece que el trastorno tiene un componente genético, ya que el riesgo de ser sonámbulo es 10 veces mayor en los individuos con familiares sonámbulos de primer grado que en los individuos sin familiares afectados. La causa del trastorno parece ser la dificultad del cerebro para pasar del sueño SOL al sueño REM, en especial durante los primeros dos ciclos de sueño. La PSG registra típicamente un *arousal* justo antes del primero o segundo periodo de sueño REM, revelando el EEG una mezcla de ondas delta de alta amplitud, ritmo alfa y conducta de vigilia. Este trastorno se resuelve generalmente con la edad. El tratamiento más eficaz en los niños y adultos es

mantener una buena «higiene» de sueño, lo que incluye mantener horas fijas para acostarse y despertarse, evitar la privación de sueño, evitar los estimulantes del SNC y el alcohol y reducir el estrés emocional. Suele ser necesario tomar precauciones en casa para evitar daños durante los episodios de sonambulismo. Otros tratamientos eficaces en niños son la hipnosis y el uso de dosis muy bajas de benzodiazepinas para aligerar el sueño REM.

Existen varios trastornos de sueño cuyos síntomas se presentan exclusivamente durante el sueño no REM. Los *arousals confusionales* se caracterizan por episodios de confusión mental y agitación al despertar que ocurren normalmente durante el sueño profundo de la primera mitad de la noche. Los *terrores nocturnos* se distinguen de las pesadillas porque ocurren durante las fases profundas del sueño, es decir, durante el sueño SOL en lugar de durante el sueño REM. Por otro lado, la causa del *sonambulismo* parece ser la dificultad del cerebro para pasar del sueño SOL al sueño REM, en especial durante los primeros dos ciclos de sueño.

Trastornos relacionados con el sueño REM

Así como varios trastornos de sueño se presentan sólo durante el sueño no REM, otros trastornos ocurren casi exclusivamente durante el sueño REM, como las pesadillas y el trastorno de conducta durante el sueño REM. Las pesadillas ocurren cuando el contenido de los ensueños despierta a los individuos en pleno sueño REM. Las pesadillas recurrentes ocurren en un 4 % de los adultos, pero la prevalencia es mucho mayor en niños e individuos que sufren trastornos psiquiátricos, como el trastorno por estrés postraumático o la adicción a drogas. Además, parece que muchos medicamentos inducen pesadillas, como los agonistas de la dopamina, los β-bloqueantes y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La psicoterapia, en especial la terapia de reentrenamiento por imágenes, la terapia cognitivo-conductual y la hipnosis, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las pesadillas crónicas y recurrentes.

El trastorno de conducta durante el sueño REM se caracteriza por la pérdida del control de la atonía muscular durante el sueño REM. En el trastorno de conducta durante el sueño REM se da una excesiva actividad motora mientras se sueñan escenas desagradables. Se podría decir que las personas que sufren de trastorno de conducta durante el sueño REM exteriorizan sus ensueños, lo que muchas veces los lleva a hacerse daño o a hacerle daño a su compañero de cama. La prevalencia es de un 0,5 % aproximadamente, siendo los hombres más susceptibles a sufrir este trastorno que las mujeres. Se inicia típicamente entre los 50 y los 70 años. Muy a menudo aparece junto con otros trastornos neurológicos, como la demencia con cuerpos de Lewy, el síndrome de Shy-Drager o atrofia multisistémica y la enfermedad de Parkinson. De hecho, el trastorno de conducta durante el sueño REM muy frecuentemente precede por varios años al inicio de estas enfermedades, por lo que podría ser un indicador diagnóstico premórbido (Recuadro 23-8).

Recuadro 23-8. Trastorno de conducta durante el sueño REM y enfermedades neurodegenerativas

Se ha demostrado recientemente que la mayoría de los individuos con trastorno de conducta durante el sueño REM desarrolla más tarde trastornos neurodegenerativos, principalmente enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica o demencia con cuerpos de Lewy. El trastorno de conducta durante el sueño REM podría ser el primer signo de estos trastornos, ya que puede preceder en más de 10 años a cualquier otro síntoma neurodegenerativo. Los estudios clínicos han observado que hasta un 47 % de los individuos que refieren problemas de sueño y que tienen posteriormente enfermedad de Parkinson, recibían un diagnóstico de trastorno de conducta durante el sueño REM. Además, hasta un 77 % de los individuos diagnosticados con enfermedad de Parkinson reciben un diagnóstico de trastorno de conducta durante el sueño REM. De forma parecida, hasta un 69 % de los individuos con atrofia multisistémica reciben un diagnóstico de trastorno de conducta durante el sueño REM. Varios estudios han revelado vínculos neurofisiológicos y neuroanatómicos entre el trastorno de conducta durante el sueño REM y estas enfermedades neurodegenerativas tanto en animales como en seres humanos. Por ejemplo, han demostrado que las personas con trastorno de conducta durante el sueño REM presentan una degeneración de la región ventral mesopontina del tronco del encéfalo, incluso ya antes de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa.

Los indicadores polisomnográficos del trastorno de conducta durante el sueño REM incluyen la pérdida de la atonía muscular durante el sueño REM, la cual se puede observar en forma de un incremento persistente de actividad tónica en el EMG o una excesiva actividad muscular fásica. Parece que en el trastorno de conducta durante el sueño REM se da una desregulación general del sistema motor durante el sueño, ya que ocurren también movimientos de las piernas, periódicos y aperiódicos, durante el sueño no REM. Es probable que la causa del trastorno de conducta durante el sueño REM sean lesiones en los circuitos involucrados en el mantenimiento de la atonía durante el sueño REM, por ejemplo, en las proyecciones excitatorias de las neuronas del complejo de núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal de la protuberancia hacia el bulbo raquídeo, el cual inhibe las motoneuronas de la médula espinal encargadas de mantener la atonía muscular durante el sueño REM. Sin embargo, todavía se desconoce la etiología exacta del trastorno de conducta durante el sueño REM. Los fármacos que se utilizan principalmente para su tratamiento son el clonazepam y los agonistas de la dopamina, pero el clonazepam puede exacerbar los síntomas de demencia en personas mayores y pacientes con enfermedad de Parkinson.

Además de las pesadillas y del trastorno de conducta durante el sueño REM, hay otro trastorno de sueño que está relacionado con el sueño REM, aunque de forma distinta: la narcolepsia. En ésta lo que ocurre es que durante la vigilia se producen intrusiones de episodios de sueño acompañados de fenómenos como alucinaciones y ensueños. La prevalencia de la narcolepsia es aproximadamente de 56 casos por cada

100.000 individuos. El inicio ocurre, de forma típica, entre los 10 y los 20 años, pero puede ocurrir antes (incluso a los 2 años) o después de este intervalo de edad. Además, el inicio puede ser agudo o insidioso, hasta que se desarrolla completamente la enfermedad.

La narcolepsia tiene cinco síntomas cardinales: la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas, la parálisis del sueño, la excesiva somnolencia diurna y las alteraciones del sueño nocturno. Un individuo con narcolepsia puede o no presentar todos estos síntomas. Por ejemplo, más de un tercio de los casos no presenta cataplejía. Ésta se caracteriza por la pérdida súbita de tono muscular durante la vigilia. Los ataques cataplépticos se inducen típicamente como consecuencia de emociones intensas (como la risa o el enfado), el estrés o la somnolencia excesiva. En los ataques pueden participar bien algunos músculos específicos, como la mandíbula, el cuello, los brazos o las piernas, bien toda la musculatura voluntaria. Los ataques duran típicamente entre algunos segundos y varios minutos, raramente más de 30 minutos. Las alucinaciones hipnagógicas son fragmentos visuales y auditivos con rasgos de ensueño que ocurren durante el inicio del sueño. La parálisis del sueño se caracteriza por la incapacidad de moverse al despertar y se acompaña frecuentemente de ansiedad, temor y alucinaciones hipnagógicas. La parálisis se puede limitar a las extremidades, pero puede ser suficientemente intensa para no permitir el habla o la respiración profunda.

Los que sufren de narcolepsia presentan excesiva somnolencia diurna y ataques de sueño durante el día. Además, su sueño nocturno está alterado. Los estudios mediante PSG en personas con narcolepsia han detectado una muy corta latencia de sueño REM y numerosos despertares durante la noche. Los estudios con MSLT han demostrado que las personas con narcolepsia presentan una latencia de sueño durante el día de unos 8 minutos e incluso episodios de sueño REM en dos o más de las oportunidades de siesta dadas en dicha prueba.

La narcolepsia se ha asociado a una deficiencia en la neurotransmisión hipocretinérgica. Como se ha señalado antes, las hipocretinas son un neuropéptido producido exclusivamente en las áreas lateral y posterior del hipotálamo. El sistema hipocretinérgico se proyecta difusamente a lo largo del SNC, en particular a varias áreas que promueven la vigilia, como el *locus caeruleus* noradrenérgico, los núcleos tuberomamilares histaminérgicos, los núcleos del rafe serotoninérgicos y el tegmento dopaminérgico ventral. Se cree que la falta de transmisión hipocretinérgica da lugar a un desequilibrio monoaminérgico que subyace a la mayoría de los síntomas de la narcolepsia. Mientras que los modelos caninos de narcolepsia indican un fuerte componente genético, dicho componente no está tan claro en los estudios familiares en seres humanos: el riesgo de sufrir narcolepsia aumenta un 20-40 % si se tienen familiares de primer grado con el trastorno, pero sólo un 25-31 % de mellizos monocigóticos son concordantes para el trastorno. Esta baja concordancia ha motivado la búsqueda de otras posibles causas fisiopatológicas de la narcolepsia. Los estudios indican que en algunos casos, un proceso autoinmunitario podría dañar las células del hipotálamo que producen hipocretinas. Sin embargo, esta última hipótesis no ha sido comprobada de forma firme.

La narcolepsia se trata con intervenciones tanto conductuales como farmacológicas. Las medidas conductuales suponen, primero, educar al individuo que sufre el trastorno, así como a sus amigos y familiares, sobre sus características y síntomas. También es importante mantener una buena higiene del sueño; por ejemplo, siestas diarias de 20 minutos que reducen significativamente la somnolencia diurna. Los fármacos que se usan frecuentemente para tratar la narcolepsia tienen un alto potencial adictivo y multitud de efectos secundarios. Uno de ellos es el modafinilo, estimulante no específico del SNC, que se usa para contrarrestar la somnolencia diurna. El segundo es el GHB, depresor del SNC, el cual se administra al acostarse y reduce significativamente la incidencia de la cataplejía durante el día. Otros fármacos que bloquean la reabsorción noradrenérgica, como la clomipramina y la fluoxetina, tienen un efecto similar sobre la cataplejía.

> Al igual que hay varios trastornos de sueño que se presentan sólo durante el sueño no REM, también hay varios que ocurren casi exclusivamente durante el sueño REM, como las pesadillas y el trastorno de conducta durante el sueño REM. Otro trastorno relacionado con el sueño REM, aunque de forma distinta es la narcolepsia. Este trastorno se ha asociado a una deficiencia en la neurotransmisión hipocretinérgica.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Adamantidis A, de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems. Cell Mol Life Sci 2008;65:1475-88.

Ahmed SH, Koob GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. Science 1998;282:298-300.

Allen RP, McCann UD, Ricaurte GA. Persistent effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, «ecstasy») on human sleep. Sleep 1993;16:560-4.

Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. Sleep 2008;31:1271-6.

Altena E, Van Der Werf YD, Strijers RL, Van Someren EJ. Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy. J Sleep Res 2008;17:335-43.

Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. Biol Psychiatry 2010;67:182-5.

Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. Sleep 2000;22:S347-53.

Andersen ML, Bignotto M, Tufik S. Cocaine-induced genital reflexes during paradoxical sleep deprivation and recovery. Physiol Behav 2003;78:255-9.

Andersen ML, Martins PJF, D'Almeida V et al. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. J Sleep Res 2005;14:83-90.

Andersen ML, Papale LA, Hipólide DC et al. Involvement of dopamine receptors in cocaine-induced genital reflexes after paradoxical sleep deprivation. Behav Brain Res 2005;160:44-50.

Andersen ML, Tufik S. Distinct effects of paradoxical sleep deprivation and cocaine administration on sexual behavior in male rats. Addict Biol 2002;7:251-3.

Antony JW, Gobel EW, O'Hare JK, Reber PJ, Paller KA. Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. Nat Neurosci 2012;15:1114–6.

Arzi A, Shedlesky L, Ben-Shaul M, Nasser K, Oksenberg A, Hairston IS, Sobel N. Humans can learn new information during sleep. Nat Neurosci 2012;15:1460–5.

Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 1953;118:273–4.

Baldo BA, Daniel RA, Berridge CW, Kelley AE. Overlapping distributions of orexin/hypocretin- and dopamine-β-hydroxylase immunoreactive fibers in rat brain regions mediating arousal, motivation, and stress. J Comp Neurol 2003;464:220–37.

Bixler EO, Kales A, Soldatos CR et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. Am J Psychiatry 1979;136:1257–62.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Mov Disord 2001;16:622–30.

Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology 2003;61:40–5.

Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE et al. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:19168–73.

Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. Brain 1997;120:1173–97.

Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. Alcohol Res Health 2001;25:110–25.

Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. J Neurosci 2008;28:10167–84.

Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. Neuron 2004;41:35–43.

Clark CP, Gillin JC, Golshan S et al. Increased REM sleep density at admission predicts relapse by three months in primary alcoholics with a lifetime diagnosis of secondary depression. Biol Psychiatry 1998;43:601–7.

Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Neurology 1998;51:526–9.

Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. Eur J Neurosci 2004;20:566–74.

Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. J Neurosci 2000;20:8607–13.

Drummond SP, Brown GG, Gillin JC et al. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. Nature 2000;403:655–7.

Eisensehr I, v Lindeiner H, Jager M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? J Neurol Sci 2001;186:7–11.

Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. J Neurosci 2001;21:1656–62.

Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. Neuroscience 2002;111:379–87.

Fernández-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. Sleep 2010;33:459–65.

Fernández-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO et al. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. Psychosom Med 2011;73:88–97.

Fernández-Mendoza J, Lozano B, Seijo F et al. Evidence of subthalamic PGO-like waves during REM sleep in humans: a deep brain polysomnographic study. Sleep 2009;32:1117–26.

Fernández-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas AN et al. Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. Psychosom Med 2010;72:397–403.

Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:11987–91.

Foster JH, Peters TJ. Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:1044–51.

Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. Neurology 2002;59:585–9.

Gais S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:2140–4.

Gillin JC, Smith TL, Irwin M et al. Increased pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up. Arch Gen Psychiatry 1994;51:189–97.

Gross MM, Goodenough DR, Hastey J, Lewis E. Experimental study of sleep in chronic alcoholics before, during, and after four days of heavy drinking with a nondrinking comparison. Ann NY Acad Sci 1973;215:254–65.

Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. Nature 2005;437:556–9.

Harrison Y, Horne JA. Sleep loss and temporal memory. Q J Exp Psychol A 2000;53:271–9. Hernández-Peón R, Drucker-RR, Del Angel AR et al. Brain catecholamines and serotonin in rapid sleep deprivation. Physiol Behav 1969;4:659–61.

Hu P, Stylos-Allan M, Walker MP. Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. Psychol Sci 2006;17:891–8.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. Nature 2004;430:78–81.

Hurwitz TD, Mahowald MW, Schenck CH et al. A retrospective outcome study and review of hypnosis as treatment of adults with sleepwalking and sleep terror. J Nerv Ment Dis 1991;179:228–33.

Jansson C, Gislason T, De Backer W et al. Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. Sleep 1995;18:589–97.

Jouvet M, Michel F, Courjon J. [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep.] C R Seances Soc Biol Fil 1959;153:1024–8.

Kales A, Caldwell AB, Preston TA et al. Personality patterns in insomnia. Theoretical implications. Arch Gen Psychiatry 1976;33:1128–34.

Kales A, Soldatos CR, Bixler EO et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. Br J Psychiatry 1980;137:111–8.

Kandel DB, Huang FY, Davies M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. Drug Alcohol Depend 2001;64:233–41.

Karni A, Tanne D, Rubenstein BS et al. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. Science 1994;265:679–82.

Kay DC, Pickworth WB, Neuder GL. Morphine-like insomnia from heroin in nondependent human addicts. Br J Clin Pharmacol 1981;11:159–69.

Kimura K, Tachibana N, Aso T et al. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. Sleep 1997;20:891–4.

Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. Mol Neurobiol 2003;27:137–51.

Leri F, Flores J, Rodaros D, Stewart J. Blockade of stress-induced but not cocaine-induced reinstatement by infusion of noradrenergic antagonists into the bed nucleus of the stria terminalis or the central nucleus of the amygdala. J Neurosci 2002;22:5713-18.

Levy-Andersen M, Bignotto M, Tufik S. Facilitation of ejaculation after methamphetamine administration in paradoxical sleep deprived rats. Brain Res 2003;978:31-7.

Lim AS, Lozano AM, Moro E, et al. Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons. Sleep 2007;30:823-7.

Llinás R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Nat Acad Sci U S A 1993;90:2078-81.

Louie K, Wilson MA. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. Neuron 2001;29:145-56.

Lynch WJ, Gingerich MJ, Breslin FJ, et al. Gene profiling the response to repeated cocaine self-administration in dorsal striatum: a focus on circadian genes. Brain Res 2008;1213:166-77.

Maloney KJ, Mainville L, Jones BE. c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. Eur J Neurosci 2002;15:774-8.

Maquet P, Laureys S, Peigneux P et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. Nat Neurosci 2000;3:831-6.

Maquet P, Péters J, Aerts J et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 1996;383:163-6.

Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. J Comp Neurol 2001;435:6-25.

Mason M. The effects of naps and interference training on a sleep-dependent procedural motor skill learning task. [Honor's Thesis]. Cambridge: Massachusetts Harvard University; 2004.

McDermott CM, LaHoste GJ, Chen C, et al. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. J Neurosci 2003;23:9687-95.

Mednick SC, Nakayama K, Cantero JL, et al. The restorative effect of naps on perceptual deterioration. Nat Neurosci 2002;5:677-81.

Montplaisir J, Petit D, Décary A, Masson H, et al. Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. Neurology 1997;49:909-1003.

Mazza JN, Roffwarg HP, Kaufman E. Alterations in the nocturnal sleep cycle resulting from LSD. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1966;21:313-24.

Nishida M, Walker MP. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. PLoS One 2007;2:e341.

Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry 1999;60:268-76.

Ozekmekci S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM sleep behavior disorder. Clin Neurol Neurosurg 2005;107:306-9.

Pareja JA, Caminero AB, Mesa JF, Dobato JL. A first case of progressive supranuclear palsy and preclinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquy with phasic muscle twitching during REM sleep. Neurologia 1998;13:304-6.

Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? Neuron 2004;44:535-45.

Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, et al. Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. Neuroimage 2001;14:701-8.

Pivik RT, Zarcone V, Dement WC, Hollister LE. Delta-9-tetrahydrocannabinol and synhexl: effects on human sleep patterns. Clin Pharmacol Ther 1972;13:426-35.

Plazzi G, Corsini R, Provini F et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. Neurology 1997;48:1094-7.

Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. Psychophysiology 1999;36:571-82.

Plihal W, Born J. Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. Neuroreport 1998;10:2741-7.

Puhl MD, Fang J, Grigson PS. Acute sleep deprivation increases the rate and efficiency of cocaine self-administration, but not the perceived value of cocaine reward in rats. Pharmacol Biochem Behav 2008;90:262-70.

Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA et al. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. Sleep 1989;12:68-87.

Rechtschaffen A, Maron L. The effect of amphetamine on the sleep cycle. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1964;16:438-45.

Reid WH, Ahmed I, Levin CA. Treatment of sleepwalking: a controlled study. Am J Psychother 1981;35:27-37.

Ribeiro S, Mello CV, Velho T et al. Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. J Neurosci 2002;22:10914-23.

Roberts DC, Brebner K, Vincler M, Lynch WJ. Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. Drug Alcohol Depend 2002;67:291-9.

Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G et al; Bologna, Genova, Parma and Pisa Universities group for the study of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. Neurol Sci 2005;25:316-21.

Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:13164-9.

Schabus M, Gruber G, Parapatics S, et al. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. Sleep 2004;27:1479-85.

Schabus M, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, et al. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. Brain Res 2008;1191:127-35.

Schade R, Vick K, Ott T, et al. Circadian rhythms of dopamine and cholecystokinin in nucleus accumbens and striatum of rats: influence on dopaminergic stimulation. Chronobiol Int 1995;12:87-99.

Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology 1996;46:388-93.

Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD, et al. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. Biol Psychiatry 1996;40:422-5.Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. Am J Med 1996;100:333-7.

Schmidt CJ, Levin JA, Lovenberg W. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. Biochem Pharmacol 1987;36:747-55.

Shaley U, Marinelli M, Baumann MH et al. The role of corticosterone in food deprivation-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat. Psychopharmacology (Berl) 2003;168:170-6.

Shieh KR, Chu YS, Pan JT. Circadian change of dopaminergic neuron activity: effects of constant light and melatonin. Neuroreport 1997;8:2283-7.

Steiner SS, Ellman SJ. Relation between REM sleep and intracranial self-stimulation. Science 1972;177:1122-4.

Stickgold R, James L, Hobson JA. Visual discrimination learning requires sleep after training. Nat Neurosci 2000;3:1237-8.

Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B et al. Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. J Cogn Neurosci 2000;12:246-54.

Tachibana N, Kimura K, Kitajima K et al. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:678-81.

Tachibana N, Kimura K, Kitajima K. REM sleep without atonia at early stage of sporadic olivopontocerebellar atrophy. J Neurol Sci 1995;132:28-34.

Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:379-80.

Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Brain Res Bull 2003;62:143-50.

Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ et al. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. FEBS Lett 1998;438:71-5.

Tucker AM, Whitney P, Belenky G, Hinson JM, Van Dongen HP. Effects of sleep deprivation on dissociated components of executive functioning. Sleep 2010;33:47-57.

Turner RS, Chervin RD, Frey KA et al. Probable diffuse Lewy body disease presenting as REM sleep behavior disorder. Neurology 1997;49:523-7.

van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. Nat Neurosci 2009;12:122-3.

van der Werf YD, Altena E, van Dijk KD et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? A study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy. Biol Psychiatry 2010;68:950-5.

Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3787-94.

Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM et al. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1489-95.

Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. Sleep 2009;32:491-7.

Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2009;32:1980-5.

Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. Sleep 2010;33:1159-64.

Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO et al. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. J Psychosom Res 1998;45:21-31.

Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2119-26.

Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. Metabolism 2002;51:887-92.

Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. Learn Mem 2001;8:112-9.

Walker MP, Brakefield T, Morgan A et al. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. Neuron 2002;35:205-11.

Weber M, Lauterburg T, Tobler I, Burgunder JM. Circadian patterns of neurotransmitter related gene expression in motor regions of the rat brain. Neurosci Lett 2004;358:17-20.

Wehrle R, Czisch M, Kaufmann C et al. Rapid eye movement-related brain activation in human sleep: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroreport 2005;16:853-7.

Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. Science 1994;265:676-9.

Yamada Y, Yamamoto J, Fujiki A et al. Effect of butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate on the EEG and sleep cycle in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1967;22:558-62.

Yoo SS, Gujar N, Hu P et al. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. Curr Biol 2007;17:R877-8.

Revisiones

Altena E, Ramautar JR, Van Der Werf YD, Van Someren EJ. Do sleep complaints contribute to age-related cognitive decline? Prog Brain Res 2010;185:181-205.

Baglioni C, Spiegelhalder K, Lombardo C, Riemann D. Sleep and emotions: a focus on insomnia. Sleep Med Rev 2010;14:227-38.

Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. Sleep Med Clin 2007;2:279-91.

Benarroch EE. Brainstem in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. Cell Mol Neurobiol 2003;23:519-26.

Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 2007;130:2770-88.

Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. Sleep Med Rev 2010;14:9-15.

Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M et al. Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. Sleep 2010;33:1589-603.

Datta S. Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. Cell Mol Neurobiol 1997;17:341-65.

España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep 2004;27:811-20.

Falcón E, McClung CA. A role for the circadian genes in drug addiction. Neuropharmacology 2009;56 Suppl 1:91-6.

Franken P, Dijk DJ. Circadian clock genes and sleep homeostasis. Eur J Neurosci 2009;29:1820-9.

Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ et al. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. Sleep Med Rev 2009;13:9-22.

Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. Clin Psychol Rev 2006;26:679-94.

Harvey AG, Jones C, Schmidt DA. Sleep and posttraumatic stress disorder: a review. Clin Psychol Rev 2003;23:377-407.

Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 2002;3:679-93.

Horne JA. Sleep function, with particular reference to sleep deprivation. Ann Clin Res 1985;17:199-208.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. Nature 2004;430:78-81.

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. Sleep Med Rev 2009;13:385-401.

Jones EM, Knutson D, Haines D. Common problems in patients recovering from chemical dependency. Am Fam Physician 2003;68:1971-8.

Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition. Prog Brain Res 2010;185:105-29.

Kosobud AE, Gillman AG, Lethel JK 2nd et al. Drugs of abuse can entrain circadian rhythms. ScientificWorldJournal 2007;7:203-12.

Laureys S, Peigneux P, Phillips C et al. Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. Neuroscience 2001;105:521-5.

Lavie P. Sleep disturbances in the wake of traumatic events. N Engl J Med 2001;345:1825-32.

Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. Psychol Bull 2010;136:375-89.

Luppi PH, Gervasoni D, Verret L et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. J Physiol Paris 2006;100:271-83.

Maquet P. The role of sleep in learning and memory. Science 2001;294:1048-52.

McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. Pharmacol Ther 2007;114:222-32.

Nielsen T, Levin R. Nightmares: a new neurocognitive model. Sleep Med Rev 2007;11:295-310.

Nofzinger EA. Functional neuroimaging of sleep. Semin Neurol 2005;25:9-18.

Pace-GR, Walsh CM, Barness TE. Cognitive neuroscience of sleep. Prog Brain Res 2010;185:1-19.

Pole N. The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. Psychol Bull 2007;133:725-46.

Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, and alcohol use. Alcohol Res Health 2001;25:101-9.

Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 2001;24:726-31.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005;437:1257-63.

Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. Sleep Med Rev 2008;12:381-9.

Shekleton JA, Rogers NL, Rajaratnam SM. Searching for the daytime impairments of primary insomnia. Sleep Med Rev 2010;14:47-60.

Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. Neuroscience 2000;101:243-76.

Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. Nature 2005;437:1272-8.

Strawn JR, Geracioti TD Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety 2008;25:260-71.

Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev 2006;10:49-62.

Van de Laar M, Verbeek I, Pevernagie D et al. The role of personality traits in insomnia. Sleep Med Rev 2010;14:61-8.

Walker MP. Sleep, memory and emotion. Prog Brain Res 2010;185:49-68.

Walker MP, Stickgold R. It's practice, with sleep, that makes perfect: implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance. Clin Sports Med 2005;24:301-17.

Wasielewski JA, Holloway FA. Alcohol's interactions with circadian rhythms. A focus on body temperature. Alcohol Res Health 2001;25:94-100.

Waterhouse J. Circadian rhythms and cognition. Prog Brain Res 2010;185:131-53.

Libros

American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2): Diagnostic and Coding Manual, 2ª ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Billiard M. Sleep: Physiology, Investigations and Medicine. NewYork, Springer, 2003.

Carlson NR. Sueño y ritmos biológicos. En: Carlson NR, ed. Fundamentos de fisiología de la conducta, 10a ed. Madrid: Pearson, 2010.

Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine, 5ª ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011.

Lee-Chiong TL, ed. Sleep: a comprehensive handbook. New Jersey: Wiley-Liss, 2006.

Madrid JA, Rol de Lama A. Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec@Red SL, 2006.

Maquet P, Smith C, Stickgold R, eds. Sleep and brain plasticity. Oxford: Oxford University Press, 2003.

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. University of California, Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.

Roehrs TA. Drugs of abuse. En: Carskadon MA, ed. Encyclopedia of Sleep and Dreaming. NewYork: Macmillan, 1993; p. 195-7.

Steriade M, McCarley RW. Brain control of wakefulness and sleep. New York: Kluwer Academic/Plenum Publisher, 2005.

Emociones, cognición social y control ejecutivo

SECCIÓN VII

24. Principios de la emoción y la cognición social

25. El cerebro emocional

26. La cognición social

27. Control ejecutivo, toma de decisiones, razonamiento y resolución de problemas

Principios de la emoción y la cognición social

24

D. Redolar Ripoll

Resumen conceptual

- ✓ Las emociones son disposiciones con una importante base fisiológica y cognitiva que facilitan la puesta en marcha de reacciones apropiadas a los acontecimientos que tienen lugar y que son de importancia biológica para el individuo, permitiendo una respuesta que facilite su adaptación a las demandas de la situación, que generalmente resulta cambiante. Consisten en patrones (neurovegetativos, endocrinos y conductuales) que son típicos de la especie y que en el caso de los seres humanos van acompañados de sentimientos. Podría señalarse, por lo tanto, que una emoción está compuesta por un conjunto de aspectos conscientes y subjetivos y de aspectos inconscientes o preconscientes. Resulta muy importante, asimismo, distinguir entre emoción y estado de ánimo. Desde la neurociencia cognitiva, el estado de ánimo se utiliza para hacer referencia a las situaciones en las cuales tiene lugar una determinada emoción de forma habitual o continua.
- ✓ La expresión de las emociones es una forma de comunicación útil para explicitar sensaciones y sentimientos, y también para indicar a los otros cómo se tienen que comportar ante nuestro estado de ánimo. Reconocer el estado emocional de otras personas resulta crítico para las interacciones sociales. Las personas utilizan su propia respuesta emocional o las respuestas emocionales percibidas en otras personas para regular su conducta. Tal como sucede en otras funciones cerebrales, hay una asimetría lateral en el procesamiento neural de las emociones, dado que el hemisferio derecho tiene un papel más importante, tanto en el reconocimiento como en la expresión emocional. No obstante, el hemisferio izquierdo también participa en el control de la información emocional.
- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiará qué son las emociones, qué teorías han intentado explicarlas y cómo se encuentran lateralizadas con relación al procesamiento cerebral. Su lectura asentará las bases para poder entender otros aspectos que se desarrollarán con mayor profundidad a lo largo de los capítulos 25 y 26.

Objetivos de aprendizaje

- Definir qué es una emoción y conocer su evolución desde el punto de vista filogenético.
- Entender la naturaleza del procesamiento de la información emocional.
- Conocer los componentes que conforman una emoción como respuesta.
- Comprender cómo la emoción puede constituirse como un mecanismo de comunicación.
- Describir las principales teorías de la emoción.
- Comprender qué es la lateralización de las emociones.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LAS EMOCIONES

Frente a una situación de peligro, el organismo puede generar una reacción general de alerta (neural, endocrina y metabólica) con el fin de posibilitar las condiciones propicias para que el individuo sea capaz de responder de la manera más adecuada ante dicha situación. Sin emociones, la respuesta que se podría dar probablemente carecería de valor adaptativo. Pero, ¿qué son las emociones? Las emociones consisten en patrones (neurovegetativos, endocrinos y conductuales) típicos de una especie. En los seres humanos, la emoción se considera un estado del organismo con diferentes formas de manifestación:

- Es un estado con un nivel de activación fisiológica determinado, de acuerdo con la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y del sistema neuroendocrino (componentes neurovegetativo y endocrino, respectivamente).
- Se genera todo un abanico de respuestas motoras, tanto de la musculatura facial como del resto de los músculos (componente conductual).

- Hay un procesamiento cognitivo que permite al individuo hacer una valoración de la situación y ser consciente del estado emocional en el que se encuentra (componente cognitivo o sentimiento).

En los seres humanos, probablemente a diferencia de otras especies, la emoción va acompañada de sentimientos. Cuando una persona habla con otra persona sobre sus emociones, normalmente suele referirse a cómo se siente y no a conductas prefijadas que se han puesto en marcha al experimentar una determinada condición. Se hace referencia a experiencias privadas y subjetivas. Es necesario destacar que los tres componentes iniciales de una emoción (componente neurovegetativo, componente endocrino y componente conductual) son los que posibilitan la supervivencia y la adaptación al medio cambiante, y no la experiencia privada o el sentimiento (componente cognitivo). Por este motivo, es lógico pensar que en la evolución filogenética del tejido nervioso primero haya aparecido la emoción y, posteriormente, el sentimiento. Dejando de lado todos los aspectos adaptativos, las experiencias privadas y subjetivas (sentimientos) que tenemos los seres humanos se encuentran íntimamente vinculadas, por ejemplo, con el deleite que experimentamos al ver un cuadro o al escuchar una pieza musical.

A lo largo de este capítulo, se intentará describir cómo se organizan las emociones en términos cognitivos, para analizar posteriormente, en el capítulo 25, cómo se representan en el cerebro. Se ha de tener presente que desde algunas teorías psicológicas se tiende a definir la emoción en relación con un sentimiento consciente. Puesto que resulta harto complicado establecer una explicación neurobiológica de los fenómenos conscientes y de la propia conciencia, también puede ser problemático definir las emociones como estados de conciencia (en el cap. 28 se profundizará en los rasgos vertebrales de la conciencia). Asimismo, hay que señalar que muchos estudios neurobiológicos sobre las emociones se han llevado a cabo en diferentes especies, lo que dificulta en gran manera su definición sobre la base del sentimiento consciente.

En general, se puede decir que las emociones son disposiciones con una base neural que posibilitan la puesta en marcha de reacciones apropiadas a los acontecimientos que tienen lugar y que son de importancia biológica para el individuo, permitiendo una respuesta que facilite su adaptación a las demandas de la situación, que generalmente resulta cambiante. Supóngase que un determinado animal ve a un posible depredador. Se trata de un estímulo visual que tiene una especial importancia para el animal, ya que al tratarse de un depredador podría atentar contra su integridad física. De esta forma, dicho estímulo pone en marcha una determinada conducta defensiva que prepara al organismo para el ataque o la huida (o que, en algunos casos, facilita el pasar inadvertido por el depredador, p. ej., a partir de la inmovilización), redistribuyendo el flujo sanguíneo de los órganos internos a las fibras musculares periféricas, liberando las hormonas que son características de la respuesta de estrés (catecolaminas y glucocorticoides), aumentando la vigilancia, facilitando la respuesta de sobresalto y alterando la respiración, el ritmo cardíaco y la presión sanguínea. Algo parecido (aunque no con las mismas consecuencias e implicaciones adaptativas) puede sucederle a una persona cuando ve en el cine un film de terror. En el momento álgido de la película, cuando el asesino está acechando a una pobre chica en medio de un oscuro páramo, la persona (que es mera espectadora de la historia presentada por el director) experimenta una serie de cambios en su organismo. Si alguien le tocara en el hombro en medio de la oscuridad del cine de una forma inesperada, podría proferir un grito en la sala y tirar el recipiente de palomitas que tiene entre sus piernas. Una de las explicaciones que se puede dar de esta situación es que la visión de la película ha desencadenado un conjunto de cambios fisiológicos en el organismo del individuo, facilitando la respuesta de sobresalto al experimentar un estímulo somatosensorial (en este caso, que alguien lo tocara en el hombro). En otras circunstancias, dicho estímulo simplemente habría conseguido una mera respuesta de orientación, posibilitando girar para ver quién reclamaba la atención.

La mayoría de las personas dispone de una capacidad mnemónica selectiva, es decir, almacena únicamente una parte de toda la información que recibe del entorno. La modulación emocional de la memoria proporciona a los individuos una importante herramienta adaptativa, puesto que las emociones informan cuál es la información con contenido relevante para el mismo individuo y que, por lo tanto, es importante que sea retenida. De esta manera, los mecanismos de aprendizaje y memoria se pueden ver influidos por las respuestas fisiológicas de una emoción (producidas al mismo tiempo), modulando la transferencia de la información a la memoria a largo plazo. Hoy se sabe que las emociones pueden influir de manera determinante sobre el proceso de selección de la información que será almacenada en la memoria. A lo largo del capítulo 25 profundizaremos en esta temática.

> **Las emociones se consideran estados con una función reguladora que fomentan la supervivencia del organismo. Constituyen un conjunto de respuestas fisiológicas (neurovegetativas y endocrinas), tendencias de conducta y sentimientos subjetivos (en el caso del ser humano) que llevan al individuo a reaccionar ante una situación de importancia biológica o con un significado personal.**

Componentes de la emoción

En el ser humano, una emoción tiene dos aspectos claramente diferenciados: un aspecto de expresión física preconsciente (estado corporal) y un aspecto de sensación consciente (sentimiento). El estado corporal comprende diferentes componentes neurovegetativos, musculoesqueléticos y endocrinos que generan, todos ellos, un estado de activación general o *arousal*. Este estado prepara el organismo para una respuesta determinada y sirve, a su vez, como vía de comunicación de la emoción hacia los otros. La experiencia consciente de la emoción, o sentimiento emocional, tiene un papel muy importante en el procesamiento cognitivo que el individuo hace de la información, con relación tanto al razonamiento como a la memoria (v. cap. 16) o la toma de decisiones (v. cap. 27). No obstante, algunos autores no lo distinguen de esta forma y se centran en las respuestas emocionales. Una emoción como

respuesta (sin tener presente el aspecto consciente del sentimiento) presenta tres componentes diferenciados: un componente conductual, un componente neurovegetativo y un componente endocrino.

El *componente conductual* queda definido por los patrones de respuesta conductual apropiados para la situación que los elicita, lo que facilita la adaptación del individuo (Recuadro 24-1). Supóngase que en la franja pirenaica una rata de campo (*Rattus norvegicus*) se percata de la presencia de una víbora común europea (*Vipera berus*). Este tipo de serpiente caza a sus presas en función del movimiento y de la temperatura corporal mostrada por el animal. Lo adaptativo para la rata es quedarse inmóvil en su posición para no despertar la atención de la serpiente. El componente conductual adecuado a esta situación que puede evitar poner en peligro la supervivencia de la rata sería el de inmovilización motora (pauta conductual denominada habitualmente *freezing* en la bibliografía científica y que es característica como componente conductual de la emoción de miedo en roedores). De forma añadida, en muchas ocasiones el componente conductual sirve para comunicar un determinado estado emocional a otros individuos de la misma especie o incluso de otras especies. Así, por ejemplo, si se ve a alguien sonreír, se infiere que está contento. De igual forma, si alguien traspasa la cerca de una propiedad privada y se encuentra ante un perro molosoide, como un *rottweiler*, enseñando la dentadura con una postura corporal determinada, interpreta que se halla en una situación defensiva hacia un intruso (la propia persona).

Recuadro 24-1. Desarrollo y emociones

El psicobiólogo Jaak Panksepp (1998) sugiere que el sistema nervioso cuenta con un sistema emocional en el que los circuitos subyacentes están genéticamente predeterminados para responder a estímulos que representan una presión evolutiva para la especie. Dichos circuitos organizan programas motores (componente conductual) y ponen en marcha cambios neurovegetativos (componente neurovegetativo) y hormonales (componente endocrino) para responder a las modificaciones acaecidas en un medio continuamente cambiante. Asimismo, este sistema emocional posibilita que los sistemas sensoriales estén más receptivos hacia los estímulos que son relevantes para la emoción evocada. La retroalimentación positiva de la actividad neural implica que el *arousal* emocional pueda prevalecer sobre las circunstancias que precipitan la puesta en marcha del sistema. Según este autor, los circuitos emocionales pueden permanecer bajo control cognitivo. Asimismo, también pueden influir de forma recíproca sobre la toma de decisiones y sobre los sistemas de valoración del individuo. Para Panksepp, el sistema emocional es capaz de elaborar a la perfección diferentes sentimientos subjetivos. En el cerebro de los mamíferos dicho sistema parece quedar constituido por un conjunto de subsistemas. Los primeros cuatro subsistemas emocionales (búsqueda, miedo, ira y pánico) aparecerían en edades tempranas del desarrollo cerebral de los mamíferos, mientras que otros tres subsistemas (deseo, cuidado y juego) aparecerían en diferentes estadios posteriores del desarrollo.

El *componente neurovegetativo* se encuentra relacionado con las respuestas del SNA, que facilitan la rápida movilización de los recursos energéticos que posibilitan la puesta en marcha de las conductas apropiadas para la situación en la que se encuentra el individuo (ver Recuadro 24-1). Por ejemplo, supóngase que la rata del ejemplo anterior, que es un macho, entra en el territorio de otra rata macho. Esta segunda rata pondrá en marcha un conjunto de respuestas defensivas de su territorio en contra de la rata intrusa. El componente neurovegetativo, en este caso, constituirá un aumento de la actividad de la rama simpática del SNA (fig. 24-1), que en último término facilitará la movilización rápida de los recursos energéticos y su derivación hacia los sistemas fisiológicos que requieren más aporte energético para posibilitar la defensa del territorio (musculatura esquelética, sistema nervioso, etc.).

El *componente endocrino* tiene por objeto reforzar las acciones del SNA. De esta forma, se secretan catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) y hormonas esteroideas a partir de la glándula suprarrenal (fig. 24-1).

Una emoción puede ser provocada por estímulos sensoriales diversos de importancia biológica o que son relevantes para el individuo, e incluso por aquellos que son inicialmente neutros pero que por medio de los principios del aprendizaje y la memoria llegan a posibilitar una respuesta apropiada. No obstante, en algunas personas dichas asociaciones pueden contribuir al desarrollo de fobias y de otros trastornos afectivos. Desde un punto de vista neural, se puede constatar que ante un estímulo capaz de producir respuestas emocionales, se produce un procesamiento de éste, tanto a escala cortical como a escala subcortical, y se puede generar una respuesta musculoesquelética, neurovegetativa y neuroendocrina periférica. Esta respuesta periférica, a su vez, puede influir sobre el procesamiento neural que se está llevando a cabo (fig. 24-2).

> En los seres humanos, una emoción puede constituirse por un repertorio de respuesta con tres componentes claramente diferenciados (componente conductual, componente endocrino y componente neurovegetativo) y por una experiencia consciente o sentimiento que desempeña un papel muy importante en el procesamiento cognitivo que el individuo hace de la situación que la evoca.

La emoción como lenguaje

La expresión de las emociones es una forma de comunicación útil para explicitar sensaciones y sentimientos, y también para indicar a los otros cómo se tienen que comportar ante nuestro estado de ánimo. Como expresó Charles Darwin hace más de un siglo:

> «El lenguaje de las emociones es en sí mismo y sin duda importante para el bienestar del género humano.»
>
> CHARLES DARWIN,
> *The expression of the emotions in man and animals*, 1872

Los integrantes de multitud de especies (incluida la especie humana) son capaces de comunicar sus emociones a indivi-

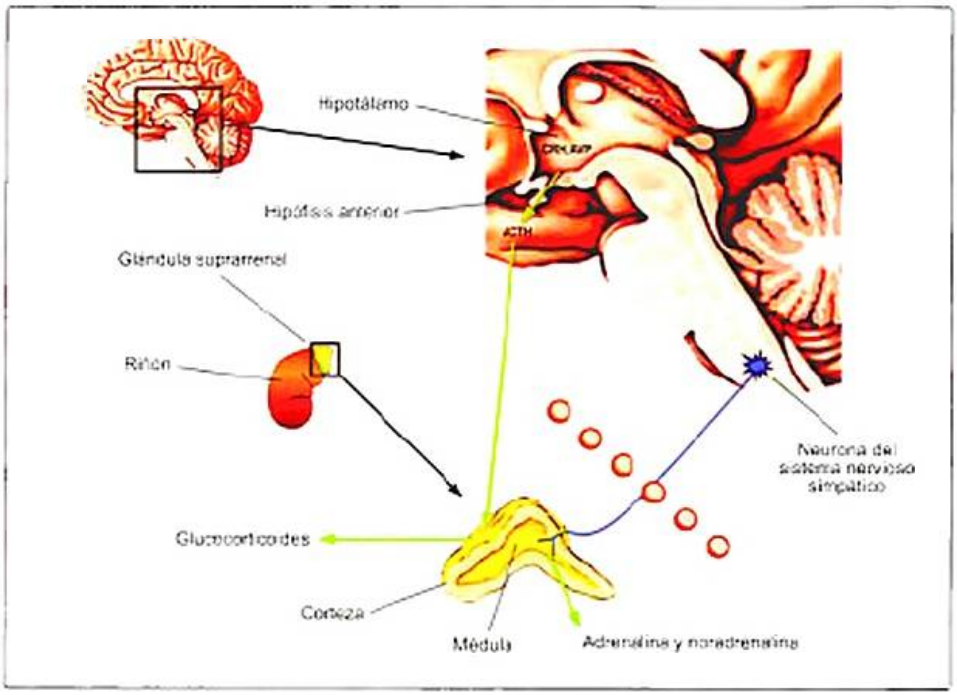


Figura 24-1. Las hormonas secretadas por la médula de la glándula suprarrenal (noradrenalina y adrenalina) aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y provocan que el glucógeno almacenado en éstos se convierta con rapidez en glucosa para ser utilizada. Además, la corteza de la glándula suprarrenal secreta hormonas esteroideas (glucocorticoides) que facilitan la presencia de glucosa en los tejidos que la requieren para poner en marcha la respuesta más adaptativa. ACTH: hormona adrenocorticotropa o corticotropina; AVP: arginina-vasopresina; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

duos de su misma especie e incluso a individuos de otras especies mediante expresiones faciales, sonidos no verbales, cambios posturales, etc. A partir de aquí se puede decir que las emociones pueden constituirse como patrones de respuesta útiles para determinadas interacciones sociales. El lenguaje emocional es el lenguaje más primitivo, tanto en sentido filogenético como en sentido ontogenético. La comunicación humana de la emoción depende principalmente del sistema musculoesquelético, sobre todo de los músculos que controlan expresiones posturales y faciales.

Llegados a este punto, cabría preguntarse si el lenguaje de la expresión facial y postural de las emociones es innato o aprendido. Se ha podido comprobar que individuos de diferentes culturas presentan expresiones faciales y posturales muy similares, cuyo significado emocional puede ser identificado por personas de todo el mundo. Estas expresiones faciales y posturales de las emociones son automáticas e involuntarias, aunque pueden ser modificadas por aspectos culturales y por las características concretas de la situación en la que se están manifestando. En sus diferentes viajes, el naturalista inglés Charles Darwin observó que las expresiones faciales emocionales de las personas que vivían en nichos poblacionales aislados de otras culturas y de otros seres humanos eran las mismas que las mostradas por los británicos, los franceses o los españoles. Sobre la base de estas observaciones y teniendo presente que los grupos culturales que han quedado aislados de otros desarrollan lenguajes diferentes, Darwin sugirió que las expresiones emocionales eran innatas y que se constituían como respuestas no aprendidas (fig. 24-2).

El cine y la televisión también han intentado mostrar la importancia que desempeñan las emociones en la comunicación humana. En esta dirección, la serie televisiva estadounidense *Lie to me* (traducción en español: *Miénteme*), creada por Samuel Baum, se ha constituido como un reciente ejemplo de ello. En la serie, el psicólogo Cal Lightman (Tim Roth) y su equipo *The Lightman Group* intentan descubrir las verdades y las mentiras de las personas analizando principalmente el componente conductual de las emociones a través de la voz y de la expresión facial y postural. En la serie se explicitan algunos de los planteamientos de Paul Ekman (un psicólogo pionero en el estudio de las emociones y sus relaciones con la expresión facial). En 1971 Ekman y Friesen estudiaron a los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea que no había establecido contacto alguno con el mundo exterior. Los individuos de esta tribu no presentaron ningún problema a la hora de reconocer las expresiones faciales y/o emocionales producidas por individuos occidentales. Ekman y Friesen concluyeron que las expresiones emocionales quedaban constituidas como patrones no aprendidos e innatos. De forma añadida, Ekman et al. estudiaron la respuesta emocional de estudiantes japoneses y americanos ante una película de alto contenido emocional en dos condiciones diferentes: cuando el individuo estaba solo o cuando estaba en presencia de otra persona. En la cultura japonesa, que considera socialmente inadecuada la demostración pública de las emociones, era de esperar que los estudiantes japoneses mostrarán menos expresiones emocionales faciales y posturales ante otra persona en comparación con los estudiantes americanos. Los resultados confirmaron esta hipótesis. No obstante, cuando los individuos estaban solos apenas había diferencia en la expresión emocional entre los estudiantes japoneses y los americanos. Otras investigaciones han puesto de manifiesto que las expresiones faciales de niños ciegos de nacimiento son similares a las mostradas por niños con capacidades visuales intactas, lo que sugiere que la expresión emocional no requiere aprendizaje vicario.

El estudio de la emoción en pacientes con lesiones corticales ha aportado mucha información sobre la naturaleza comu-

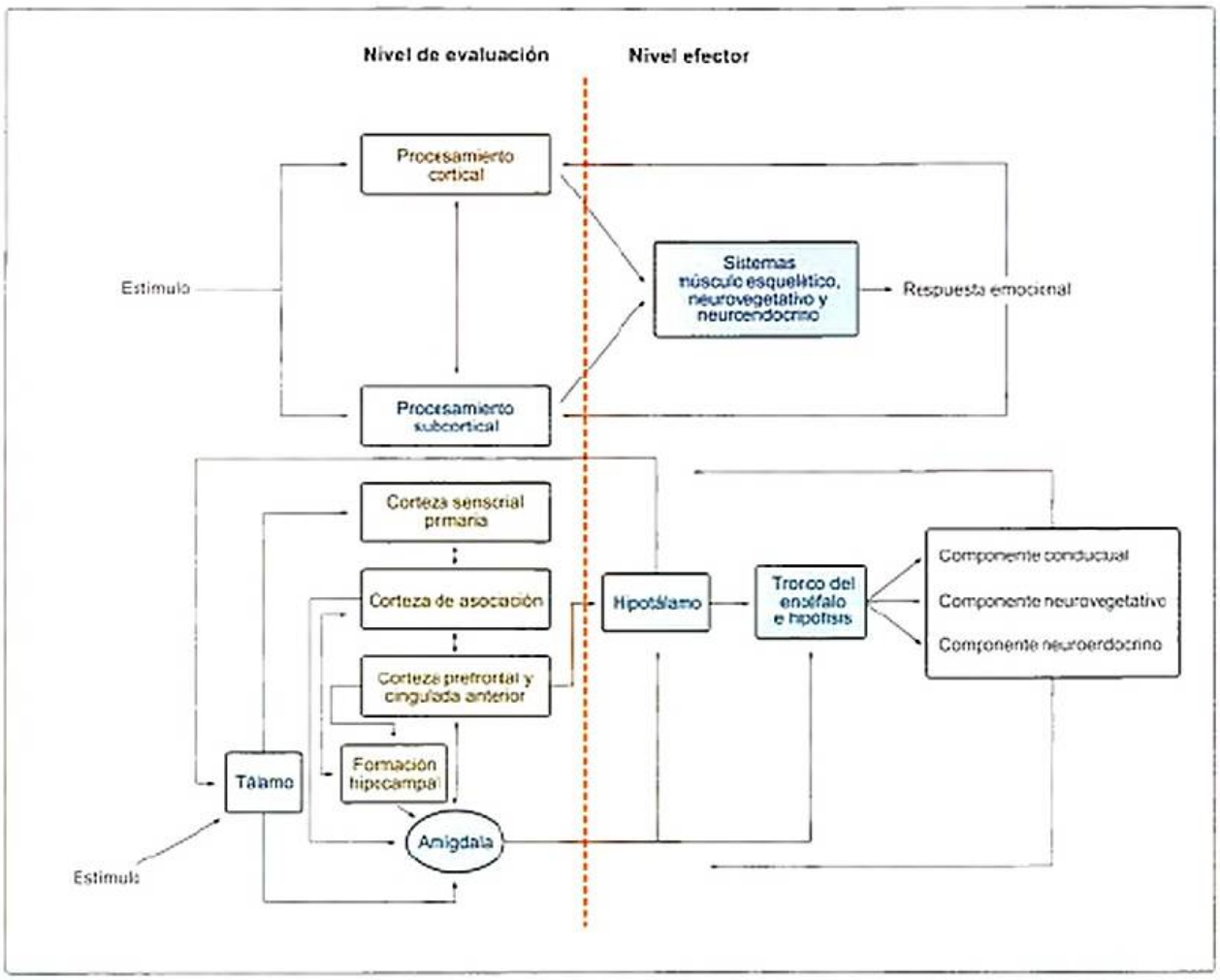


Figura 24-2. Las emociones son evocadas generalmente por situaciones o estímulos específicos que se producen en determinados contextos. No obstante, en los seres humanos algunos pensamientos o memorias pueden evocar una emoción. Las emociones incluyen algunos cambios fisiológicos y conductuales que pueden no ser accesibles de forma consciente. Además, las emociones pueden facilitar las interacciones sociales, que son beneficiosas para la supervivencia individual y para la perpetuación de la especie. Autores como Eric Kandel sugieren un modelo de control de las emociones por parte de los sistemas neurales en el que tiene lugar un procesamiento tanto cortical como subcortical de la información emocional. En primer lugar, siguiendo dicho modelo, un determinado estímulo tiene que tener la capacidad para evocar la emoción en cuestión. Dicha capacidad puede estar relacionada con las características intrínsecas del estímulo (relevancia subjetiva, saliencia, importancia biológica) o puede haberse adquirido a través de los mecanismos de aprendizaje y memoria. Una vez que se ha procesado la información del estímulo (nivel de evaluación), se ponen en marcha los mecanismos de respuesta (nivel efector) que englobarán los tres componentes que constituyen la reacción emocional: conductual, neurovegetativo y neuroendocrino.

nicativa de la emoción. Diversas evidencias experimentales han mostrado que diferentes mecanismos cerebrales son responsables de los movimientos faciales voluntarios y de los movimientos faciales automáticos, aunque la expresión involuntaria de las emociones implique a los mismos músculos.

En la década de 1980 y principios de la década siguiente, Ekman y sus colaboradores llevaron a cabo una serie de experimentos para analizar los aspectos de retroalimentación de las expresiones emocionales por medio del rostro. Estos autores pidieron a los participantes que ejecutaran un conjunto determinado de movimientos de los músculos faciales. Los participantes en cuestión solo conocían los movimientos que debían llevar a cabo. La idea de los investigadores era que los individuos movieran un conjunto particular de músculos faciales característico de una determinada emoción sin que fueran conscientes de ello (expresiones simuladas de una emoción concreta). Mientras los participantes generaban las expresiones faciales, los investigadores realizaron un conjunto de medidas fisiológicas (principalmente de reactividad neurovegetativa). Los resultados experimentales mostraron que las expresiones simuladas de las emociones modificaban la actividad del SNA. Asimismo, diferentes conjuntos de movimientos faciales (correspondientes a una emoción específica) producían patrones distintos de actividad neurovegetativa (Recuadro 24-2). ¿Cómo se pueden explicar estos resultados? Estos cambios neurovegetativos generados por la simulación de una emoción, ¿podrían originarse mediante la expresión facial como resultado de la experiencia previa?, o bien ¿po-

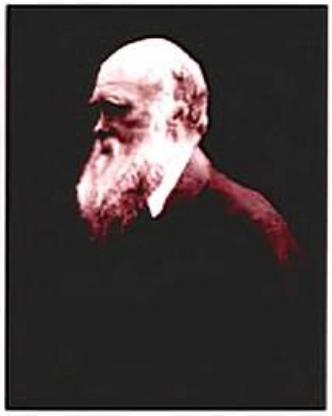


Figura 24-3. Charles Robert Darwin (12 de febrero de 1809-19 de abril de 1882), fotografiado por Julia Margaret Cameron. Darwin encontró que personas de diferentes culturas utilizaban los mismos patrones de movimiento de la musculatura facial para expresar un determinado estado emocional.

drían ocasionarse por la existencia de conexiones neurales innatas? En el año 2000, Damasio y sus colaboradores pidieron a un grupo de personas que recordaran e intentaran volver a experimentar episodios pasados de sus vidas que evocaran determinadas emociones. Estos investigadores hallaron que el recuerdo de dichos episodios activaba la corteza somatosensorial de los individuos y los núcleos del tronco del encéfalo implicados en el control de los órganos internos y en la detección de sensaciones recibidas de éstos. Estos datos sugieren un papel importante de determinadas neuronas de la corteza somatosensorial en la comunicación emocional. En capítulos posteriores se explicará la relación existente con un grupo de neuronas denominadas neuronas espejo.

Por otro lado, diferentes evidencias experimentales ponen de manifiesto que la tendencia a imitar las expresiones de otras personas parece una capacidad innata. En esta dirección, Field y colaboradores (1982) pidieron a un grupo de personas que llevaran a cabo expresiones faciales relacionadas con una determinada emoción ante recién nacidos. Estos investigadores pudieron comprobar que los recién nacidos tendían a imi-

Recuadro 24-2. Los movimientos en la expresión de las emociones

La regulación neural de los movimientos cuando éstos están producidos de manera voluntaria (conductas motoras voluntarias) es diferente de cuando son expresión directa de las emociones (conductas motoras emocionales). Suponga el lector que es actor y que tiene que preparar un papel en el que el protagonista tiene que llorar y expresar tristeza y desazón con su expresión facial y postural. Un actor profesional y avezado en el tema seguramente no tendrá dificultad para ponerse en la piel del personaje que, por medio del rostro y del cuerpo, ha de interpretar y expresar una determinada emoción. No obstante, se ha de tener presente que no resulta fácil generar una expresión realista de una determinada emoción cuando uno no se siente realmente de esa manera. Los autores que estudian interpretación utilizan algunos métodos para lograr que la expresión emocional en sus papeles sea lo más real posible. Konstantin Sergeyevich Stanislavski creó el denominado *método de las acciones físicas*, también conocido popularmente como *sistema Stanislavski*. Este sistema interpretativo consistía fundamentalmente en instar al actor durante su ejecución a experimentar «en sus propias carnes» las emociones que debía expresar en el papel que interpretaba. Por ejemplo, uno de los ejercicios que implementaba en su método consistía en reproducir mentalmente emociones experimentadas en el pasado similares a las que debía expresar en el papel que había que interpretar. De forma añadida, en 1862, el anatomista francés Duchenne describió que en los seres humanos la sonrisa estaba producida por la contracción de dos músculos de la cara: el orbicular y el cigomático mayor. En concreto, Duchenne vio que éste último se podía controlar de manera voluntaria, mientras que el orbicular –o músculo de Duchenne– parecía que únicamente se contraía ante una emoción. De esta forma, Duchenne demostró que la sonrisa está producida por la contracción de los músculos orbicular y cigomático mayor. Así, una falsa sonrisa se puede distinguir de la verdadera en el hecho de que la primera únicamente se produce por la contracción del músculo cigomático mayor (Fig. 24-4).

Figura 24-4. **A)** Konstantin Sergeyevich Stanislavski (1863-1938). **B)** Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (1806-1875) estimulando eléctricamente los músculos faciales de un voluntario. **C)** Localización de los músculos orbicular y cigomático mayor.

tar en sus rostros las expresiones producidas por las personas adultas. Un trabajo reciente llevado a cabo por Pfeiffer et al. (2008) ha mostrado que cuando un grupo de niños de 10 años veía e imitaba diferentes expresiones emocionales, aumentaba su actividad en el sistema anterior (frontal) de las neuronas espejo (v. cap. 26).

> Las emociones sirven como vía de comunicación entre individuos de la misma especie e incluso entre individuos de especies diferentes. La expresión facial y postural de las emociones constituye un repertorio de respuestas motoras innatas. Éstas, sin embargo, se hallan influidas por la cultura y por la situación concreta en la que se desarrollan.

TEORÍAS DE LA EMOCIÓN

Son numerosos los estudios experimentales y clínicos que han puesto de manifiesto la importancia del cerebro en la expresión y la experiencia de las emociones. La pretensión de este apartado es únicamente la de presentar una breve reseña histórica de estos conocimientos y también de sus teorías, con vistas a poder tener una idea más acertada de cómo ha ido evolucionando el concepto de emoción y cuáles han sido consideradas sus bases biológicas desde el siglo XIX hasta el presente.

En 1872, Darwin publicó el libro *La expresión de las emociones en el hombre y los animales*. Dentro de las ideas que integran su obra, se considera que determinadas expresiones faciales y posturales se acompañan de percepciones emocionales específicas. Así, Darwin elaboró una teoría sobre la evolución de las expresiones de las emociones basándose en dos premisas principales: *a)* las expresiones faciales y posturales de la emoción han evolucionado en las diversas especies a partir de conductas simples que señalaban el comportamiento posterior del animal y *b)* estas conductas «señal», si cumplen su función comunicativa sobre el estado emocional del individuo hacia los otros miembros de la especie, evolucionarán y perdurarán en el tiempo, en tanto que estarán vinculadas al éxito biológico.

> Para Darwin, la expresión de la emoción es el resultado de la evolución.

En 1884, el psicólogo americano William James estableció la hipótesis de que la sensación consciente de la emoción era secundaria a la respuesta fisiológica. Más tarde, en 1887, el también psicólogo danés Carl Lange propuso de manera independiente una teoría de las emociones, como lo había hecho W. James. Esta teoría sobre la emoción en la actualidad es conocida como teoría de James-Lange. Básicamente, propugna que ante un estímulo emocional hay un procesamiento sensorial de éste en la corteza sensorial. A su vez, la corteza sensorial envía la información sobre la naturaleza del estímulo a la corteza motora, encargada de desencadenar la respuesta física de la emoción (la expresión). La sensación consciente de la emoción (sentimiento) tiene lugar más tarde, concretamente, cuando la corteza recibe las señales sobre los cambios ocurridos en el estado fisiológico (Fig. 24-5A).

> Hay dos evidencias experimentales que apoyan la teoría de James-Lange. En primer lugar, se ha podido comprobar que diferentes emociones correlacionan con patrones específicos de actividad neurovegetativa, endocrina y motora. En segundo lugar, parece que pacientes con lesiones de la médula espinal (y que, por lo tanto, no pueden recibir la señal de retroalimentación periférica) experimentan reducciones en la intensidad de algunas de sus emociones. A pesar de eso, esta teoría no puede explicar el hecho de que muchas veces el sentimiento consciente emocional permanezca aunque haya desaparecido la respuesta fisiológica periférica.

En la década de 1920, el fisiólogo americano Walter Cannon rebatió la hipótesis de William James exponiendo una nueva teoría de las emociones basada en los experimentos de Philip Bard sobre lesiones corticales (v. Recuadro 24-3). Según la teoría de Cannon-Bard, la información de un estímulo emocional llega a regiones talámicas especializadas en el procesamiento sensorial. Esta información es directamente enviada al hipotálamo, el cual pone en marcha los mecanismos que generan las respuestas emocionales. Asimismo, a la corteza cerebral llega la información sobre las características sensoriales del estímulo, por medio de las vías ascendentes talámicas, y la información sobre el significado emocional de éste, por medio de las fibras nerviosas que suben desde el hipotálamo. En la corteza es donde se genera la experiencia consciente de la emoción o sentimiento (Fig. 24-5B).

> Según la teoría de James-Lange, las emociones son respuestas cognitivas que interpretan cambios fisiológicos del organismo. La teoría de Cannon-Bard, por su parte, postula que el estado corporal (o respuesta física) y la sensación consciente de la emoción (o sentimiento) tienen lugar al mismo tiempo.

En 1937, el científico americano James Papez propuso un circuito específico de la expresión y la experiencia consciente de la emoción. Papez trabajaba como anatomista en la Universidad Cornell, en los Estados Unidos. Parece que,

Recuadro 24-3. Falsa ira

Bard produjo lesiones cerebrales progresivas en gatos, empezando por la corteza hasta llegar a estructuras subcorticales, y estudió la conducta de los animales ante diferentes estímulos emocionales. Pudo observar que se producía una reducción sustancial de las reacciones emocionales cuando la lesión alcanzaba el hipotálamo. No obstante, las reacciones emocionales de los animales cuando las lesiones llegaban sólo a la corteza no eran completamente normales, ya que estos gatos tenían reacciones desmesuradas en relación con el estímulo que supuestamente las provocaba. Cannon llamó a estas reacciones emocionales en gatos sin corteza *falsa ira*, ya que era muy fácil generar conductas agresivas en estos animales con pequeños estímulos (Fig. 24-6).

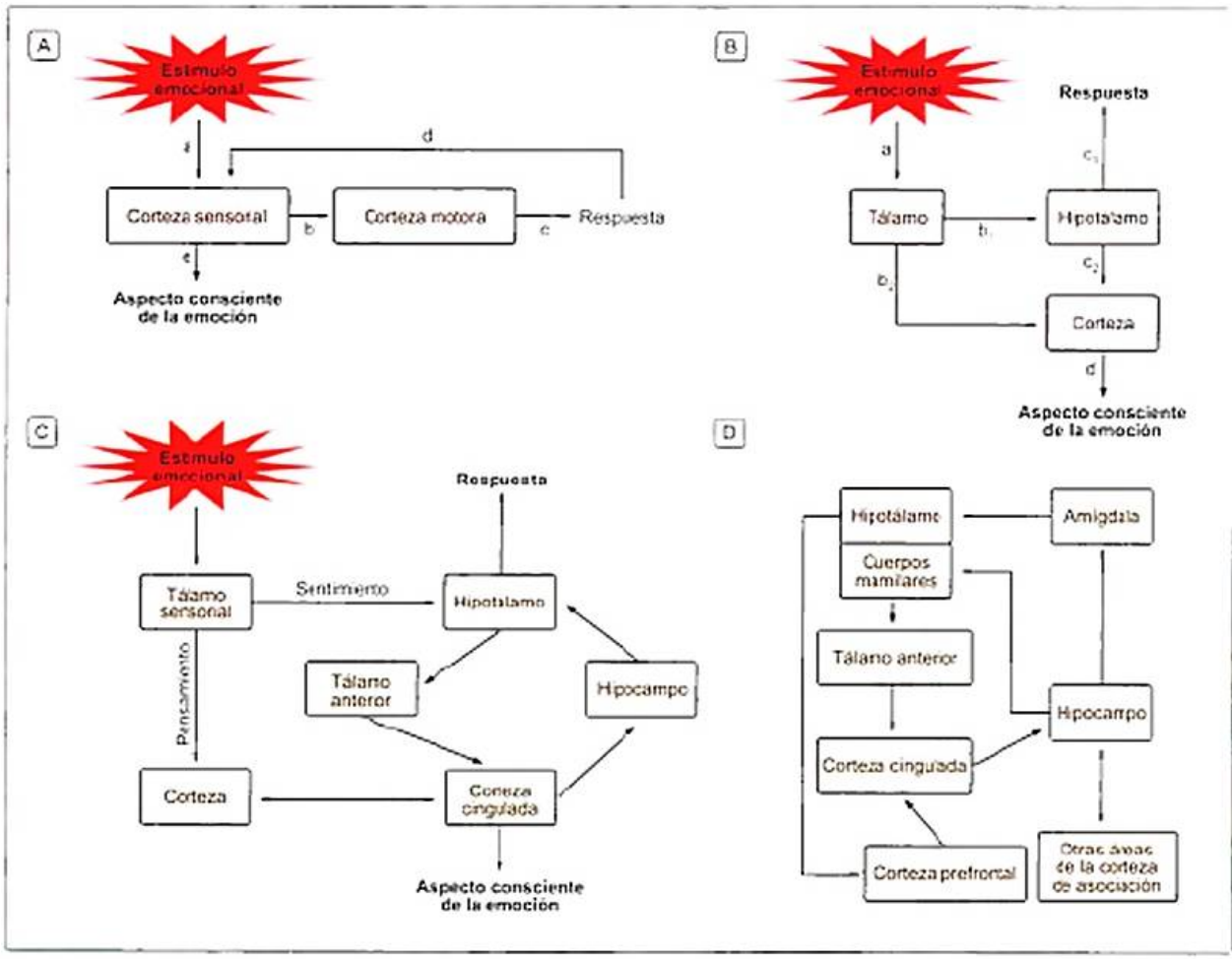


Figura 24-5. A) Procesamiento neural de un estímulo emocional según la teoría de James-Lange. Según esta teoría, las emociones son respuestas cognitivas que interpretan cambios fisiológicos del organismo. B) Procesamiento neural de un estímulo según la teoría de las emociones de Cannon-Bard. C) Circuito de la emoción de Papez. Papez dio gran importancia al hipotálamo como la estructura responsable del control de la expresión emocional y reguladora de la activación cortical (por sus proyecciones ascendentes) y, por lo tanto, de la experiencia consciente de la emoción. La información procesada en los cuerpos mamilares del hipotálamo es enviada a los núcleos anteriores del tálamo mediante el tracto mamilotalámico. Estos núcleos proyectan hacia la corteza cingulada, lugar en el que se genera la percepción consciente de la emoción. Para completar el circuito, la información de la corteza cingulada es enviada al hipocampo, que proyecta por medio del fórnix al hipotálamo. D) Circuito neural de la emoción propuesto por MacLean como extensión del circuito original de Papez. MacLean amplió la hipótesis de Papez sobre la participación del sistema límbico en la expresión emocional, destacando que los elementos del circuito original de Papez estaban relacionados con otras estructuras, como la amígdala o la corteza prefrontal.

ante la noticia de que un importante empresario americano había donado una abundante suma de dinero a un grupo de investigación de Inglaterra a fin de que indagaran sobre las bases neurales de las emociones, como protesta a esta donación y haciendo apología de la ciencia americana. Papez escribió en 2 días un artículo titulado *A proposed mechanism of emotion* (1937). Este autor se basó principalmente en observaciones clínicas de pacientes con lesiones del lóbulo temporal medial y en estudios de animales sobre la función del hipotálamo. Papez supuso que cuando la información sobre un estímulo emocional llega al tálamo se divide en dos ramas o vías:

- La *vía del pensamiento*: es la ruta que lleva la información sensorial del estímulo hacia la neocorteza.
- La *vía del sentimiento*: lleva la información del estímulo hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo, lugar en el que se ponen en marcha los mecanismos neuroendocrinos, neurovegetativos y motores de la expresión emocional.

Papez propuso que la percepción de las emociones podría tener lugar de dos maneras: *a)* activando la *vía del sentimiento* y, por lo tanto, el circuito bidireccional hipotálamo-corteza cingular, y *b)* activando el reconocimiento y los recuerdos sobre el estímulo emocional en la neocorteza mediante la *vía del pensamiento* y proyectando posteriormente hacia la corteza cingulada para poder generar la percepción del sentimiento (fig. 24-5C).

En 1949, Paul MacLean tomó y amplió la teoría de Papez sobre las emociones basándose en los estudios de lesiones de

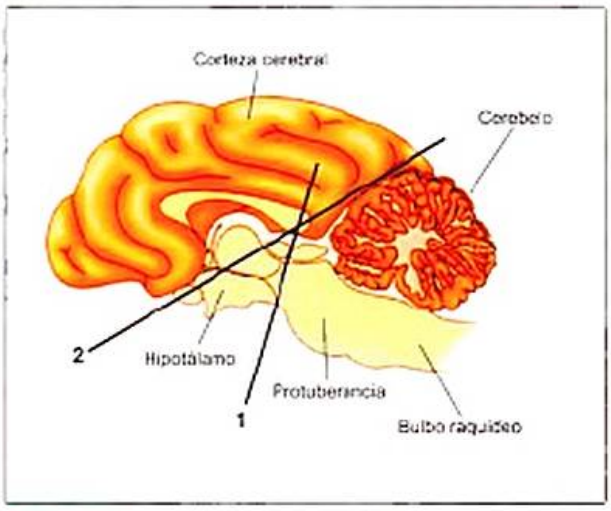


Figura 24-6. Corte sagital medial del encéfalo de un gato que ilustra los tipos de lesiones realizadas por el experimentador Bard. Cuando las lesiones alcanzaban las áreas cerebrales comprendidas entre la línea 2 y la izquierda del dibujo (hacia la corteza cerebral), las sensaciones emocionales se mantenían. Contrariamente, cuando las lesiones afectaban al hipotálamo (zona comprendida entre 1 y 2), las reacciones emocionales desaparecían.

los lóbulos temporales en monos *rhesus (Macaca mulatta)* realizados por Heinrich Klüver y Paul Bucy (Recuadro 24-4). Para MacLean, un estímulo emocional puede generar respuestas en los órganos viscerales. Éstos envían la información al cerebro, el cual integra esta información visceral con la información sensorial del estímulo, generando la experiencia emocional. MacLean otorgó mucha importancia al hipocampo, como estructura que recibía la información sensorial y la visceral y como generador de los mecanismos de integración de estos dos tipos de información (Fig. 24-5D).

Papez dio gran importancia al hipotálamo como la estructura responsable del control de la expresión emocional y reguladora de la activación cortical (por sus proyecciones ascendentes) y, por lo tanto, de la experiencia consciente de la emoción. MacLean amplió la hipótesis de Papez sobre la participación del sistema límbico en la expresión emocional, destacando que los elementos del circuito original de Papez estaban relacionados con otras estructuras, como la amígdala o la corteza prefrontal.

¿Cuál es la visión actual de la emoción desde el punto de vista teórico? En el estudio de las emociones, se puede señalar inicialmente tres bloques claramente diferenciados de teorías psicológicas de la emoción:

- Las teorías categóricas.
- Las teorías dimensionales.
- Las teorías de componentes múltiples.

En relación con las *teorías categóricas*, es posible distinguir entre emociones básicas y emociones complejas. Las primeras

Recuadro 24-4. Experimentos de Klüver y Bucy

A finales de la década de 1930, Heinrich Klüver y Paul Bucy, de la Universidad de Chicago, extirparon en monos *rhesus (Macaca mulatta)* una gran parte de los lóbulos temporales mediales (incluyendo la amígdala, la formación hipocampal y la corteza temporal no límbica), generando un síndrome conductual muy aparatoso conocido actualmente como síndrome de Klüver-Bucy. Como se analizará en el capítulo 25, este síndrome se caracterizaba por diversas alteraciones en la conducta de los primates (Fig. 24-7). En primer lugar, Klüver y Bucy vieron que los monos eran incapaces de reconocer visualmente objetos, aunque no presentaban problemas de agudeza visual. Pudieron observar que los animales utilizaban la boca en lugar de las manos y/o los ojos para explorar los objetos. Asimismo, mostraban una tendencia compulsiva a observar y reaccionar ante estímulos visuales. Se pudo describir también un aumento de la conducta sexual, que incluía prácticas homosexuales, con objetos inanimados y con individuos de otras especies. Se observaron importantes cambios en la conducta emocional: aparente disminución del miedo y conductas de evitación ante estímulos aversivos, y disminución de las expresiones faciales y verbales asociadas a las emociones. Klüver y Bucy expusieron que estas alteraciones conductuales se debían, en parte, a la lesión de zonas del circuito descrito por Papez. Más tarde, se ha podido comprobar que los déficits de reconocimiento visual en los monos eran debidos a lesiones de áreas de asociación visual de la corteza temporal inferior (v. cap. 10). También se ha visto que las alteraciones emocionales podían ser generadas únicamente con la extirpación bilateral de la amígdala y que estructuras como el hipocampo, los cuerpos mamilares o los núcleos anteriores del tálamo cumplen una función más importante en los procesos de aprendizaje y memoria que en los emocionales.

son emociones innatas que se encuentran presentes en todas las culturas y sociedades. Desde el punto de vista evolutivo, las emociones básicas son muy antiguas y el ser humano las comparte con otras especies. Asimismo, este tipo de emociones se expresa mediante patrones fisiológicos (componentes neurovegetativo y endocrino) y configuraciones faciales y

Figura 24-7. Mono rhesus *(Macaca mulatta)*.

posturales características y particulares (componente conductual). En contraste, las emociones complejas pueden aprenderse y modelarse social y culturalmente. Desde el punto de vista evolutivo, las emociones complejas son de nueva aparición y pueden verse influidas por el uso del lenguaje. Desde el punto de vista ontogenético, aparecen en estadios tardíos del desarrollo. Se trata de emociones que se expresan por combinaciones de patrones de respuesta (neurovegetativa, endocrina y conductual) característicos de las emociones básicas.

Las *teorías dimensionales* de la emoción consideran que cada emoción es un punto de un continuo que varía a lo largo de dos o más ejes fundamentales. La mayoría de los investigadores consideran la valencia (complacencia y desagrado) y el *arousal* (intensidad fisiológica y/o subjetiva de la emoción) como dimensiones críticas. Este tipo de teorías utiliza modelos para representar las emociones dimensionalmente. Un arquetipo de modelo es el de vectores, que tiende a ordenar las emociones a lo largo de ejes en función de su valencia (positiva/negativa) y en relación con el *arousal* (alto/bajo). Otros modelos ordenan las emociones a lo largo de circunferencias de un círculo centrado en una intersección de dos ejes ortogonales (*arousal* y valencia).

Las *teorías de componentes múltiples*, por su parte, no tienen una visión de las emociones como estados fijos, sino que se centran en su naturaleza fluida. Dichas teorías enfatizan el papel de la valoración cognitiva en la evaluación del significado emocional de los acontecimientos. Asimismo, intentan proporcionar una relación entre el resultado de la valoración y la respuesta fisiológica y conductual.

A continuación, se describirán algunas teorías que han centrado sus premisas principales en diferentes datos neurobiológicos, sin perder de vista algunos aspectos cardinales de las teorías psicológicas de la organización del procesamiento emocional.

En 1962, Stanley Schachter y Jerome E. Singer propusieron una nueva teoría de la emoción atendiendo a la influencia de los factores cognitivos: la teoría conocida como *teoría de Schachter-Singer* o *teoría de los dos factores de la emoción*. Estos autores se dieron cuenta de que la gran variedad de estados emocionales, sentimientos y estados de ánimo no coincidía exactamente con los patrones viscerales de respuesta. En relación con eso, consideraron que los factores cognitivos podrían constituirse como los principales determinantes de los estados emocionales. Según esta teoría, la corteza transforma las señales periféricas en sentimientos específicos. La corteza es capaz de generar un procesamiento cognitivo de la información periférica en concordancia con las expectaciones individuales y el contexto en el que se desarrolla la emoción. Ésta fue la primera teoría que presentó un modelo de experiencia emocional basado en etiquetas cognitivas en respuesta a una activación fisiológica determinada (Recuadro 24-5).

> Schachter y Singer hicieron especial hincapié en el hecho de que la corteza construye la emoción basándose en las señales, a menudo inespecíficas, que recibe de la periferia.

Recuadro 24-5. Estudio de Schachter y Singer

En un estudio clásico, Schachter y Singer administraron adrenalina a un grupo de voluntarios. Una parte de este grupo fue informada de las consecuencias fisiológicas de la sustancia, mientras que la otra parte no recibió ningún tipo de información sobre los efectos de la administración de adrenalina. Todos los individuos fueron expuestos a una condición experimental: bien a una situación emocionalmente agradable, bien a una situación emocionalmente desagradable. Los que habían sido informados de los efectos de la adrenalina presentaron menos reacción emocional (tanto positiva como negativa, según la situación a la que habían sido expuestos) en comparación con los individuos no informados. La interpretación que los investigadores hicieron de los resultados es que los individuos no informados atribuían su estado de activación a la situación a la que habían sido expuestos, mientras que los individuos informados lo hacían a los efectos de la adrenalina (Schachter y Singer, 1962) (Fig. 24-8).

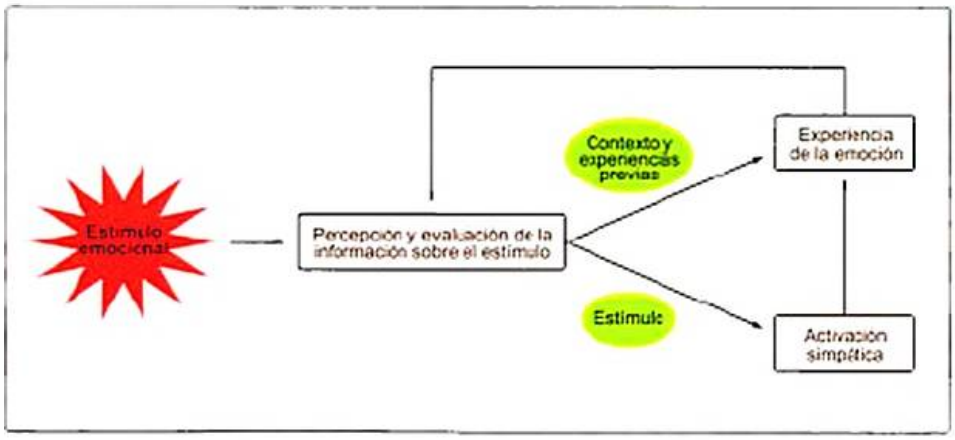


Figura 24-8. Teoría de Schachter-Singer o teoría de los dos factores de la emoción. Según esta teoría, la persona recibe información sensorial de un determinado estímulo. Dicha información es utilizada para desencadenar un patrón general de activación del sistema nervioso autónomo (rama simpática). La persona interpreta este estado de agitación simpática en función de las características contextuales de la situación y de las experiencias previas vividas. Según estos autores, si una persona carece de explicaciones causales para un estado de activación simpática determinado, lo etiquetará en función de las cogniciones disponibles. Asimismo, en el caso de disponer de una explicación adecuada para el estado de activación, resulta poco probable que se aplique un etiquetado cognitivo alternativo. Además, en «circunstancias cognitivas» equivalentes, una persona sólo experimentará una emoción en tanto que previamente se haya inducido el patrón general de activación simpática.

Actualmente, investigadores como el neurocientífico lusitano Antonio Damasio proponen que la experiencia de la emoción o sentimiento es una creación del cerebro para explicar las reacciones del cuerpo ante una situación determinada. En 1994, el neurólogo Antonio Damasio, que había estudiado profusamente las emociones en seres humanos, publicó el libro *El error de Descartes*. Dicha obra trataba sobre el procesamiento neural de las emociones y sobre la toma de decisiones y el comportamiento social. A partir de esta publicación, surgieron obras que intentaban abordar el estudio de las emociones desde la neurociencia, teniendo presentes diferentes componentes y aspectos. De esta forma, investigadores que habían estudiado las emociones en modelos animales comenzaron a hacer sus aportaciones. Así, en 1996, Joseph LeDoux publicó *The emotional brain*, y en 1998 Jaak Panksepp publicó *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Esto generó un punto de inflexión a partir del cual diferentes grupos de investigación en Europa y Estados Unidos se embarcaron en el estudio sistemático de las emociones desde un punto de vista neurocientífico.

En su obra *El error de Descartes*, Damasio intentaba establecer una relación entre emociones y razón. Damasio partía del estudio de diferentes casos clínicos que presentaban alteraciones en la toma de decisiones y trastornos emocionales. A partir de dichas evidencias clínicas, formuló la conocida *hipótesis del marcador somático*, según la cual las emociones se relacionan con la razón, en tanto y en cuanto pueden ayudar en el proceso de razonamiento. Según Damasio, en determinadas ocasiones las emociones pueden sustituir a la razón. Por ejemplo, la emoción de miedo constituye una respuesta que puede ayudar a mantener a un individuo lejos de un estímulo que ponga en peligro su supervivencia. Para poner en marcha dicha respuesta emocional, no es necesaria la razón. Según este autor, la razón hace lo mismo que las emociones, pero lo consigue de forma consciente. Asimismo, Damasio sugiere que por sí solas las emociones pueden resolver diferentes problemas del mundo cambiante y complejo. No obstante, en determinadas ocasiones pueden aportar soluciones desventajosas. De forma añadida, Damasio expone que filogenéticamente el sistema de razonamiento inteligente se ha desarrollado como una extensión del sistema emocional automático, permitiendo que las emociones desempeñen ciertas funciones en el proceso de razonamiento. De esta forma, las emociones pueden acentuar la relevancia de una determinada premisa y, al hacerlo, influir en el desenlace a favor o en contra de dicha premisa. También pueden participar en el proceso de consideración de los múltiples factores que se deben tener presentes para alcanzar una decisión concreta. Según Damasio, la participación de las emociones en el proceso de razonamiento puede resultar favorable o perjudicial, en función de las circunstancias y del contexto de la decisión y en función de la historia y las experiencias previas de la persona que ha de tomar la decisión. No obstante, cuando se prescinde por completo de las emociones del ámbito del razonamiento, como sucede en algunos estados neurológicos, la razón resulta ser todavía más defectiva que cuando las emociones resultan ser desventajosas para la toma de decisiones. La hipótesis del marcador somático de Damasio postula que las emociones pueden señalizar ciertos aspectos de una situación o determinadas consecuencias de posibles acciones. Las emociones manifiestan esta señalización tanto de forma abierta como de forma encubierta. En relación con el conocimiento que es utilizado en el razonamiento, éste puede ser explícito o también puede estar parcialmente encubierto (p. ej., cuando la persona intuye una solución). Según Damasio, las emociones participan en la intuición, de forma que mediante un proceso cognitivo muy rápido se puede llegar a una conclusión sin ser conscientes de todos los pasos lógicos intermedios. Para este autor, la calidad de la intuición de cada uno depende de los razonamientos anteriores y de la clasificación llevada a cabo de los acontecimientos de la experiencia pasada en relación con las emociones que los precedieron y sucedieron, así como del tipo de reflexión ejercida sobre los éxitos y los fracasos de las intuiciones anteriores. Es necesario tener presente que los sistemas cerebrales que se ocupan conjuntamente de las emociones y de la toma de decisiones por lo general participan en la gestión de la cognición y el comportamiento social. Damasio ha hallado diferentes pruebas que apoyan la hipótesis del marcador somático en el estudio de pacientes neurológicos que presentan un comportamiento social alterado, debido a lesiones en la corteza frontal. En relación con este tipo de estudios clínicos, el equipo de Damasio ha podido comprobar un rasgo diferencial entre los casos con lesiones frontales producidas en edad infantil y los casos en los que dicha lesión fue producida en edad adulta: los pacientes con lesiones en edad infantil no parecían haber asimilado las convenciones sociales y las normas éticas que deberían regir su comportamiento, mientras que los pacientes adultos conocían las normas, pero no podían actuar de acuerdo con ellas (en los casos de lesión infantil nunca se había llegado siquiera a aprender las normas). Los casos de lesiones de la corteza frontal en edad adulta indican que las emociones son necesarias para mantener un comportamiento social adecuado, mientras que los casos de lesión en edad infantil parecen demostrar que las emociones también son necesarias para dominar los conocimientos exigidos para tener un comportamiento social adecuado. Para Damasio, los mecanismos de la homeostasis básica podrían constituir una vía de desarrollo cultural de los valores humanos que permita juzgar las acciones como buenas o malas y clasificar los objetos como bonitos o feos. En el capítulo 25 se analizará con mayor profundidad el efecto que las lesiones prefrontales tienen sobre el procesamiento de la información emocional.

Otro aspecto que ha ido surgiendo vinculado a las nuevas teorías neurocientíficas sobre la emoción, es si resulta necesaria o no la respuesta neurovegetativa en la emoción. Autores como Madga Arnold, argumentan que la emoción es un producto de la evaluación inconsciente de una situación como potencialmente perjudicial o beneficiosa para el individuo, y que el sentimiento sería la reflexión consciente de esta evaluación del estímulo. Se puede distinguir, por lo tanto, una emoción de otra porque cada una provoca una tendencia de respuesta o sentimiento diferente.

> Autores como Damasio sugieren que las emociones son patrones de respuesta con una función reguladora, que dependen de mecanismos cerebrales innatos, a pesar de que el aprendizaje y el contexto pueden variar su expresión y su significación, pudiéndose constituir como una ayuda para la razón.

LATERALIZACIÓN DE LAS EMOCIONES

Tal como sucede con otras funciones cerebrales, existe una asimetría lateral en el procesamiento neural de las emociones, dado que el hemisferio derecho tiene un papel más importante, tanto en el reconocimiento como en la expresión emocional. No obstante, el hemisferio izquierdo también participa en el control de la información emocional. En el capítulo 18 se llevó a cabo una primera descripción de la lateralidad de las emociones. A continuación se analizará la lateralización en relación con tres aspectos: el reconocimiento, la expresión y la tipología de las emociones.

Reconocimiento de las emociones

Parece que el hemisferio derecho dispone de una capacidad mayor para detectar las diferencias visuales en las expresiones emocionales faciales y posturales, y también para poder detectar con un índice de error más pequeño la modulación emocional de la voz o prosodia. En 1991, Bowers y colaboradores vieron que pacientes con lesiones en el hemisferio derecho presentaban dificultades para reconocer las emociones expresadas facial y manualmente. Asimismo, mostraban un grave deterioro a la hora de describir imágenes mentales de expresiones emocionales. Estudios de neuroimagen han mostrado un incremento en la actividad de la corteza prefrontal derecha ante el reconocimiento emocional a partir del tono de la voz. Mediante una tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET), George et al. (1996) observaron una activación frontal en ambos hemisferios ante el reconocimiento emocional a partir del significado del lenguaje, pero únicamente vieron una activación de la corteza prefrontal derecha cuando el reconocimiento se daba a partir del tono de la voz.

Expresión emocional

Pacientes con lesiones en las porciones suprasilvianas de los lóbulos frontal posterior y parietal anterior del hemisferio derecho tienen dificultades para manifestar las emociones por medio de la modulación del tono del lenguaje. Diferentes estudios, tanto en seres humanos como en primates no humanos, han hallado asimetrías laterales en la intensidad de la expresión emocional. Así, las expresiones faciales se manifiestan de manera más rápida, con más intensidad y más completamente en la musculatura facial izquierda (que está controlada por el hemisferio derecho) (fig. 24-9).

> **Aprosodia.** La aprosodia es un trastorno caracterizado por la tendencia a hablar de manera monótona, con el mismo patrón de lenguaje, pero con una correcta percepción cognitiva de los sentimientos. Así, una persona con aprosodia que, además, haya sufrido la pérdida de un ser amado, puede expresar su dolor emocional con el contenido del lenguaje, pero con un tono que parecería de auténtica indiferencia.

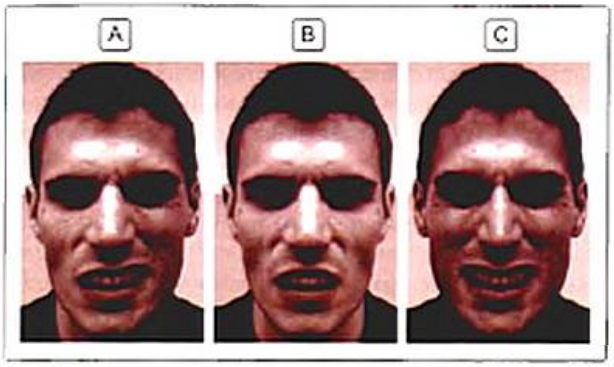


Figura 24-9. Reconstrucción de rostros quiméricos. En la fotografía **A** se muestra la imagen original, mientras que la fotografía **B** es una composición realizada a partir del lado derecho de la cara, y la fotografía **C**, una composición llevada a cabo a partir del lado izquierdo de la cara. Como puede observarse, la intensidad de la expresión facial es mayor en la composición fotográfica realizada a partir de las dos mitades izquierdas del rostro. Debe recordarse que el lado izquierdo de la cara está controlado por el hemisferio derecho, y el lado derecho, por el hemisferio izquierdo (v. cap. 14).

Lateralización funcional de la corteza: emociones positivas y emociones negativas

Diferentes estudios de neuroimagen apoyan la hipótesis de que la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo está relacionada con las emociones positivas, mientras que la corteza prefrontal del hemisferio derecho lo estaría con las emociones negativas. Estudios electrofisiológicos han sugerido que la activación de la corteza prefrontal izquierda parece que inhibe las emociones negativas, y también la disposición del individuo a sufrir estados emocionales negativos. En el próximo capítulo se analizará con profusión el papel de esta región de la corteza en el procesamiento de la información emocional.

Ciertos análisis epidemiológicos han descrito que la incidencia y la gravedad de síntomas depresivos son mayores en pacientes con lesiones del hemisferio anterior izquierdo. Asimismo, algunos estudios clínicos han mostrado que lesiones del hemisferio anterior derecho pueden generar signos desmesurados de emociones positivas.

En 2007, Goel y Dolan mostraron que los chistes divertidos inducían una activación en la corteza prefrontal ventromedial del hemisferio derecho, mientras que aquellos que implicaban una violación de las normas sociales inducían una activación de la amígdala derecha y de la corteza orbitofrontal izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Anderson AK, Phelps EA. Expression without recognition: contributions of the human amygdala to emotional communication. Psychol Sci 2000;11:106-11.

Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. Brain 2003;126:1790-800.

Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. Neuropsychologia 2002;40:1675-89.

Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. Cereb Cortex 1996;6:215–25.

Bowers D, Blonder LX, Feinberg T, Heilman KM. Differential impact of right and left hemisphere lesions on facial emotion and object imagery. Brain. 1991 Dec;114 (Pt 6):2593–609.

Cannon WB. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B. Cannon. 1927. Am J Psychol. 1987;100:567–86.

Crucian GP, Hughes JD, Barrett AM, et al. Emotional and physiological responses to false feedback. Cortex 2000;36:623–47.

Fehr FS, Stern JA. Peripheral physiological variables and emotion: the James-Lange theory revisited. Psychol Bull. 1970;74:411–24.

Field T and Diego M. Vagal Activity, Early Growth and Emotional Development. Infant Behav Dev. 2008;31(3):361–73.

George MS, Parekh PI, Rosinsky N, Ketter TA, Kimbrell TA, Heilman KM, Herscovitch P, Post RM. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. Arch Neurol. 1996;53(7):665–70.

Goel V, Dolan RJ. The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. Nat Neurosci. 2001;4(3):237–8.

Guillaume S, Jollant F, Jaussent I, et al. Somatic markers and explicit knowledge are both involved in decision-making. Neuropsychologia 2009;47:2120–4.

Jameson TL, Hinson JM, Whitney P. Components of working memory and somatic markers in decision making. Psychon Bull Rev. 2004;11:515–20.

Lang PJ. The varieties of emotional experience: a meditation on James-Lange theory. Psychol Rev. 1994;101:211–21.

Maia TV, McClelland JL. A reexamination of the evidence for the somatic marker hypothesis: what participants really know in the Iowa gambling task. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:16075–80.

Moore WE 3rd, Merchant JS, Kahn LE, Pfeifer JH. "Like me?": ventromedial prefrontal cortex is sensitive to both personal relevance and self–similarity during social comparisons. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013 Jan 23. [En prensa].

Paules MF, Frank LR. Ventromedial prefrontal cortex activation is critical for preference judgments. Neuroreport 2003;14:1311–5.

Pfeifer JH, Iacoboni M, Mazziotta JC, Dapretto M. Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. Neuroimage. 2008;39(4):2076–85.

Schachter S, Singer JE. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. Psychol Rev. 1962;69:379–99.

Tomb I, Hauser M, Deldin P, Caramazza A. Do somatic markers mediate decisions on the gambling task? Nat Neurosci 2002;5:1103–4.

Revisiones

Anderson AK, Phelps EA. Perceiving emotion: there's more than meets the eye. Curr Biol 2000;10:R551–4.

Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. Trends Cogn Sci 2005;9:159–62; discussion 162–4.

Cavanagh P. The artist as neuroscientist. Nature. 2005 Mar 17;434(7031):301–7.

Craig AD. Human feelings: why are some more aware than others? Trends Cogn Sci 2004;8:239–41.

Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. J Comp Neurol 2005;493:154–66.

Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. Nat Rev Neurosci. 2013;14(2):143–52.

Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1413–20.

Dunn BD, Dalgleish T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. Neurosci Biobehav Rev 2006;30:239–71.

Harrison NA, Gray MA, Gianaros PJ, Critchley HD. The embodiment of emotional feelings in the brain. J Neurosci 2010;30:12878–84.

Ochsner KN, Phelps E. Emerging perspectives on emotion-cognition interactions. Trends Cogn Sci 2007;11:317–8.

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995;7:103–12.

Pfeifer JH, Timmermans B, Vogeley K, Frith CD, Schilbach L. Towards a neuroscience of social interaction. Front Hum Neurosci. 2013;7:22. doi: 10.3389/fnhum.2013.00022.

Phelps EA. Faces and races in the brain. Nat Neurosci 2001;4:775–6.

Phelps EA, Sharot T. How (and why) emotion enhances the subjective sense of recollection. Curr Dir Psychol Sci 2008;17:147–52.

Sánchez, X. Confidencias del cerebro visual de Gao Xingjian. ¿Para qué el color? Grabado y Edición. 2009;4, 18, 20–24.

Verdejo-García A, Bechara A. A somatic marker theory of addiction. Neuropharmacology 2009;56 Suppl 1:48–62.

Libros

Arnold, M B. Emotion and personality Vol. I. Psychological aspects. Oxford, England: Columbia University Press; 1960.

Damasio A. El cerebro creó al hombre. Barcelona: Destino, 2010.

Damasio A. El error de Descartes. Barcelona: Crítica, 2006.

Damasio A. En busca de Spinoza. Barcelona: Crítica, 2005.

Damasio A. La sensación de lo que ocurre. Barcelona: Debate, 2001.

Darwin C. The Expression of the emotions in man and animals. New York: Oxford University Press, 1872.

Ekman P. The face of man: expressions of universal emotions in a New Guinea village. Nueva York: Garland STPM Press, 1980.

Field T. Individual differences in the expressivity of neonates and young infants. In: Feldman R, editor. Development of nonverbal behavior in Children. New York: Springer-Verlag; 1982.

LeDoux J. The emotional brain. Nueva York: Simon & Schuster, 2011.

MacLean PD, Paul D. MacLean. En: Squire LR, ed. The history of neuroscience in autobiography. 2. Bethesda: Society for Neuroscience, 1998c p. 242–75.

Morgado I. Emociones e inteligencia social. Barcelona: Ariel, 2010.

Panksepp J. Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions. New York: Oxford University Press, 1998.

Panksepp J. The archaeology of mind: neuroevolutionary origins of human emotions. New York: W.W. Norton, 2012.

Phelps E A. The cognitive neuroscience of emotion. En: Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR, eds. Cognitive neuroscience: the biology of mind, 2ª ed. Nueva York: Norton, 2002.

Redolar D. El cerebro cambiante. Barcelona: UOC, 2012.

Redolar D. El cerebro estresado. Barcelona: UOC, 2010.

Zeki, S. Visión interior: una investigación sobre el arte y el cerebro. Madrid: Antonio Machado Libros, 2005.

El cerebro emocional

25

D. Redolar Ripoll

Resumen conceptual

- ✓ Diferentes trabajos llevados a cabo sobre la neurobiología de las emociones se ha centrado en la implementación de tareas de tipo emocional para identificar los sistemas neurales subyacentes a emociones específicas. De esta forma, en función del tipo de tarea utilizada en la investigación, sería posible esperar la implicación de diferentes sistemas neurales.
- ✓ Dichos sistemas podrían incluir determinadas regiones cerebrales más o menos especializadas en el procesamiento emocional y otras estructuras críticas para otras funciones (p. ej., las estructuras relacionadas con el sustrato nervioso del refuerzo, estructuras implicadas en la consolidación de diferentes sistemas de memoria, áreas de procesamiento sensorial, regiones atencionales, etc.), que serían movilizadas para desempeñar un papel específico dentro del procesamiento emocional.
- ✓ Dentro de las regiones y las estructuras que desempeñan un papel especializado en el procesamiento emocional, pueden destacarse el hipotálamo, la amígdala, la corteza orbitofrontal lateral, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza insular, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral. Alguna de éstas desempeña un papel fundamentalmente elector, mientras que otras forman parte de redes neurales subyacentes a un procesamiento de la información emocional más complejo.
- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiarán cuáles son los principales sistemas neuronales subyacentes a las emociones.

Objetivos de aprendizaje

- Analizar el papel del hipotálamo en la regulación de la respuesta emocional.
- Entender las bases neurales y endocrinas de la agresión.
- Analizar la implicación de la amígdala en el aprendizaje emocional y en la cognición social.
- Describir los principales efectos de las lesiones de la amígdala y de la corteza prefrontal sobre el procesamiento de la información emocional.
- Analizar el papel de la corteza orbitofrontal en el aprendizaje emocional, la agresión, la cognición social, los juicios morales, el reconocimiento emocional y la flexibilidad conductual.
- Describir la implicación de la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior y la ínsula en el procesamiento de la información emocional.
- Describir las principales influencias emocionales sobre las funciones cognitivas: percepción, atención, aprendizaje y memoria y toma de decisiones.
- Relacionar la emoción con la cognición social.

INTRODUCCIÓN

Buena parte de la investigación en neurobiología de las emociones se ha centrado en la implementación de diferentes tareas de tipo emocional para identificar los sistemas neurales subyacentes a emociones concretas. De esta forma, en función del tipo de tarea utilizada en la investigación, sería posible esperar la implicación de diferentes sistemas neurales. Dichos sistemas podrían incluir determinadas regiones cerebrales especializadas en el procesamiento emocional y otras estructuras fundamentales para otras funciones (p. ej., las estructuras relacionadas con el sustrato nervioso del refuerzo, estructuras implicadas en la consolidación de diferentes sistemas de memoria, áreas de procesamiento sensorial, regiones atencionales, etc.), que serían movilizadas para desempeñar un papel específico dentro del procesamiento emocional.

Suponga el lector que pasa por debajo de un edificio en construcción. Justo a unos metros de donde se encuentra cae

desde una altura considerable una pieza grande de metal. De repente siente cómo se acelera su pulso y una sensación desagradable lo inunda: tiene miedo. En dicha situación, además de activarse diferentes zonas del cerebro que se encuentran directamente relacionadas con el procesamiento de la información emocional, también se movilizan otras regiones encargadas, por ejemplo, de procesar aspectos atencionales y de vigilancia para facilitar la detección de posibles señales de amenaza y de peligro.

Dentro de las regiones y las estructuras que desempeñan un papel especializado en el procesamiento emocional, es posible distinguir el hipotálamo, la amígdala, la corteza orbitofrontal lateral, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza insular, el polo temporal, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, entre otras. Alguna de éstas desempeña un papel fundamentalmente efector, mientras que otras forman parte de redes neurales subyacentes a un procesamiento de la información emocional más complejo (Fig. 25-1).

ORIGEN DEL CONCEPTO DE SISTEMA LÍMBICO

El estudio inicial de los sistemas neurales subyacentes a las emociones se centró en el sistema límbico, puesto que algunos teóricos de las emociones le dieron un papel cardinal en el procesamiento y la puesta en marcha de éstas (tal como hemos visto en el cap. 24). En 1878, el neurólogo francés Paul Broca observó que en la superficie medial del cerebro había todo un conjunto diferenciado de áreas corticales de forma ovalada. Broca definió el lóbulo límbico como el tejido cortical que forma un borde encima de la cara medial de los hemisferios, en torno al tronco del encéfalo y al cuerpo calloso. Más tarde, estas estructuras del lóbulo límbico descrito por Broca, junto con los bulbos olfatorios, fueron denominadas *rinencéfalo*. Es decir, se hablaba del *cerebro olfatorio*, puesto que se pensaba que estas estructuras tenían un gran peso en la percepción de los olores y en el control de las conductas guiadas por el olfato. El anatomista C. Judson Herrick observó que en animales filogenéticamente más primitivos, el olor desempeña una función elemental en la mayoría de sus conductas. Este investigador propuso que la neocorteza era, en sí misma, el crecimiento evolutivo del cerebro olfatorio.

La palabra límbico proviene del término latino *limbus*, que significa *contorno*.

El americano James Papez describió que la corteza del rinencéfalo era la única corteza que tenía conexiones anatómicas demostradas con el hipotálamo (estructura clave en la expresión de las emociones, según su teoría). Así, Papez propuso que el papel fundamental de estas regiones era el procesamiento de la información emocional. Papez describió un sistema anatómico emocional localizado en la pared medial de los hemisferios que interconectaba la corteza y el hipotálamo. En 1952, el americano Paul MacLean, con el fin de desterrar definitivamente el concepto de *cerebro olfativo* y de enlazar su propuesta con la teoría emocional de Papez, habló de *cerebro visceral*. De esta manera, MacLean utilizó la expresión *sistema límbico* para hacer referencia a la corteza límbica y a sus conexiones con el tronco del encéfalo, a la vez que propuso que este sistema participaría en el control y la elaboración de las emociones, y no tanto en el procesamiento de la información olfativa (v. cap. 29).

Hoy en día, se sabe que en la zona medial de los hemisferios hay todo un conjunto de estructuras nerviosas ampliamente interconectadas con proyecciones directas sobre el hipotálamo y el tronco encefálico. Puede afirmarse que el sistema límbico está constituido como un puente de comunicación entre las respuestas neurovegetativas y conductuales a los cambios del entorno, dado que se trata de un sistema interpuesto entre el hipotálamo y la neocorteza. El lóbulo límbico se compone de fundamentalmente de la circunvolución cingulada, la circunvolución parahipocámpica, el hipocampo, la amígdala, los núcleos septales, áreas olfativas, el hipotálamo y zonas de la formación reticular mesencefálica. No obstante, hoy en día todavía no hay un acuerdo universal acerca de todos sus componentes. Por ejemplo, hay autores que incluyen también algunas regiones corticales adyacentes al lóbulo temporal medial, ciertos núcleos del tálamo y parte de los ganglios basales. Diferentes áreas corticales límbicas y otros componentes de este sistema constituyen un punto de conexión entre el hipotálamo y las áreas de asociación multimodal, especialmente la corteza prefrontal. Es posible diferenciar dos subsistemas dentro del sistema límbico que se circunscriben alrededor de la amígdala y del hipocampo

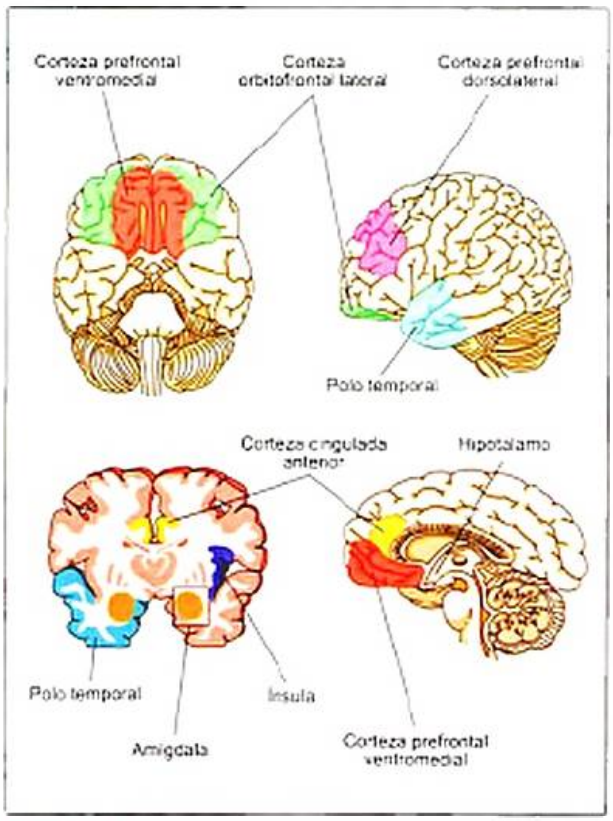


Figura 25-1. Principales regiones y estructuras que desempeñan un papel especializado en el procesamiento de la información emocional

y que incluyen áreas corticales que se extienden más allá de las circunvoluciones cingulada y parahipocámpica, parte de la corteza orbital, la ínsula y el gancho del hipocampo (*uncus*). El subsistema hipocámpico enlaza con la corteza de asociación a través de la corteza parahipocampal y cingulada y se encuentra funcionalmente relacionado con los cuerpos mamilares del hipotálamo y con el núcleo anterior talámico. El subsistema de la amígdala enlaza con la corteza de asociación a través de la corteza prefrontal ventromedial, la corteza temporal anterior y la ínsula y se encuentra funcionalmente relacionado con el núcleo dorsomedial del tálamo. Asimismo, este subsistema se extiende a través del área septal y del hipocampo hacia la formación reticular mesencefálica (fig. 25-2).

Después de Papez y MacLean, las estructuras del lóbulo límbico de Broca se relacionaron íntimamente con las emociones. Actualmente, hay evidencias experimentales que ponen de manifiesto el hecho de que algunas de las áreas límbicas intervienen en funciones emocionales (fundamentalmente, el subsistema de la amígdala), pero que hay otras que son más importantes en los mecanismos de aprendizaje y memoria, y no tanto en el procesamiento de la información emocional (fundamentalmente, el subsistema hipocampal). MacLean consideró que el sistema límbico se podía definir anatómicamente a partir de sus conexiones con el hipotálamo, pero en la actualidad se ha podido observar que el hipotálamo está conectado con prácticamente todos los niveles del sistema nervioso. El mismo investigador describió que las estructuras del lóbulo límbico de Broca se podrían identificar en función del control que ejercerían sobre el sistema nervioso autónomo (SNA). Al respecto, hay que decir que si bien es cierto que algunas zonas del sistema límbico tienen un papel importante en el control del SNA, también hay núcleos en el tronco del encéfalo con una regulación autónoma muy importante.

En el procesamiento de la información emocional destacan dos elementos neurales claramente diferenciados, uno eferente y otro de procesamiento central. El elemento eferente de las emociones implicado en la puesta en marcha de los tres componentes de la respuesta emocional (conductual, neurovegetativo y endocrino) incluye el hipotálamo y diferentes núcleos del tronco, mientras que el componente de procesamiento central comprende la amígdala y la corteza cerebral, especialmente la corteza insular, la corteza cingular y la corteza prefrontal (áreas ventrales, mediales y orbitales). En los siguientes apartados se describirán las características principales de las estructuras y regiones cerebrales de estos dos elementos neurales. Asimismo, veremos qué componentes de procesamiento central desempeñan funciones eferentes, mientras que otros componentes del elemento eferente integran cierto tipo de información emocional y sensorial.

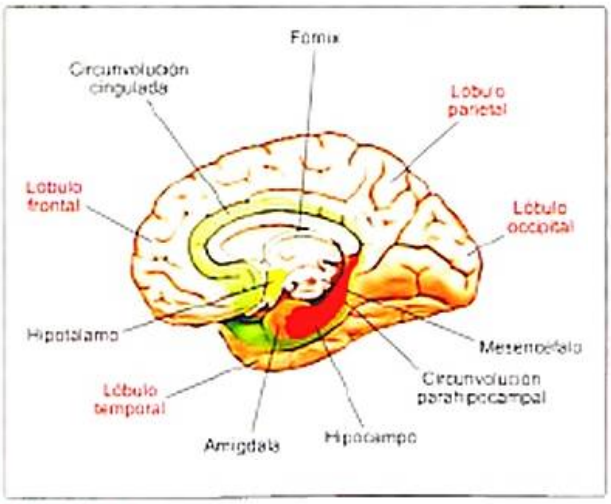


Figura 25-2. Corte sagital medial del encéfalo en el que se representan los principales componentes del sistema límbico.

> Anatómicamente, el sistema límbico está compuesto por una serie de estructuras corticales y subcorticales ampliamente interconectadas. De todo este sistema, los componentes del subsistema de la amígdala son los que se encuentran más directamente vinculados al procesamiento de la información emocional.

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es una estructura diencefálica que se encuentra localizada en la parte basal del encéfalo anterior, demarcada caudalmente por el tegmento mesencefálico y, rostralmente, por el quiasma óptico. Desde la superficie ventral es posible delimitar esta estructura mediante unos puntos de referencia claramente visibles. El punto más rostral es el quiasma óptico. Caudal a éste queda el tallo infundibular, que es una invaginación emergente de una turgencia ovalada prominente, el *tuber cinereum*, localizada en el suelo del tercer ventrículo. El tallo infundibular suministra las conexiones neurales y vasculares que utiliza el hipotálamo para comunicarse con la glándula pituitaria o hipófisis. El tercer punto de referencia es el que queda más caudal. Se trata del constituido por los cuerpos mamilares o complejo mamilar.

El hipotálamo está conformado por distintas agrupaciones neuronales ampliamente interrelacionadas. No obstante, cada uno de estos núcleos posee un patrón complejo de conexiones con diferentes zonas del encéfalo. El hipotálamo puede subdividirse en regiones tanto longitudinalmente como en dirección medial-lateral. Longitudinalmente, en función de su posición en el eje rostrocaudal, esta estructura se divide en tres regiones de grupos nucleares: una región anterior, una región tuberal y una región posterior. La región anterior se corresponde con la zona superior al quiasma óptico, mientras que la región tuberal se encuentra por encima de la eminencia media (incluyendo el *tuber cinereum*), y la posterior es la región que queda por encima de los cuerpos mamilares. En dirección medial-lateral es posible distinguir también tres zonas: una zona lateral, una zona medial y una zona periventricular. Si se hace un corte coronal a la altura del hipotálamo, se podrá comprobar que la zona lateral es aquella que queda en una posición más externa con relación a la línea media (hacia la superficie de los hemisferios). La zona medial queda entre el tercer ventrículo y la zona lateral. Por su parte, la zona periventricular se refiere a aquellas neuronas hipotalámicas adyacentes al revestimiento ependimal del tercer ventrículo. La distribución citoarquitectónica de las neuronas hipotalámicas varía en función de la zona en la que se localizan. De esta

forma, por ejemplo, las neuronas de la zona lateral se distribuyen de una forma difusa, mientras que las neuronas que se sitúan en la zona medial forman núcleos bien organizados y claramente delimitados (Fig. 25-3).

El hipotálamo tiene una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas neurales centrales y periféricos. Por esto, este conjunto de núcleos ha de establecer conexiones con diferentes zonas de la corteza y del encéfalo anterior, del tronco del encéfalo y de la médula espinal, de la retina y del sistema endocrino. La mayoría de las fibras que llegan al hipotálamo provienen del haz prosencefálico medial, del haz longitudinal dorsal, de la vía retinohipotalámica y del fórnix.

> Las neuronas hipotalámicas que participan en el control endocrino son fundamentalmente las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular y las neuronas parvocelulares de la zona periventricular.

Como se ha mencionado a lo largo del capítulo 24, en la expresión de una emoción se dan tres componentes claramente diferenciados: un componente motor somático o conductual, un componente neurovegetativo o autonómico y un componente endocrino. El hipotálamo desempeña un control eferente de estos tres componentes. De este modo, son diversos los núcleos hipotalámicos con proyecciones troncoencefálicas que regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas motor somático y autónomo. Asimismo, esta estructura, mediante sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en los mecanismos de secreción neuroendocrina.

El hipotálamo fue una de las primeras estructuras que se relacionó con la conducta agresiva (Recuadro 25-1). Se ha de tener presente que los patrones de las conductas agresivas son propios de cada especie y están organizados por circuitos neurales programados a lo largo del desarrollo. Muchas de las conductas agresivas están ligadas a un contexto reproductivo (patrones conductuales territoriales, copulatorios y parentales). En la década de 1920, diferentes estudios experimentales con gatos y perros pusieron de manifiesto que la lesión de la mitad posterior del hipotálamo impedía la manifestación, en los mismos animales, de conductas agresivas inducidas por extirpaciones de los hemisferios cerebrales.

> El hipotálamo no es sólo una zona cerebral encargada del control eferente de los sistemas somático, neurovegetativo y endocrino, sino que es un centro capaz de integrar cierto tipo de información emocional y sensorial, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada (Fig. 25-4).

> En 1932, Stephen Ranson implantó electrodos en diferentes áreas del hipotálamo. Mediante la estimulación eléctrica de las diferentes regiones del hipotálamo, Ranson generó diversas reacciones neurovegetativas en los animales experimentales, como alteraciones en la erección capilar, alteraciones en la motilidad gastrointestinal y vesical, presión arterial o ritmo cardíaco, entre otras.

Se sabe que la liberación de andrógenos durante la época perinatal modifica el desarrollo del tejido nervioso, organizando los circuitos neurales responsables de la conducta sexual masculina (v. cap. 22). De igual forma, en diferentes especies de animales se ha podido comprobar que los andrógenos también organizan el tejido nervioso para posibilitar la pre-

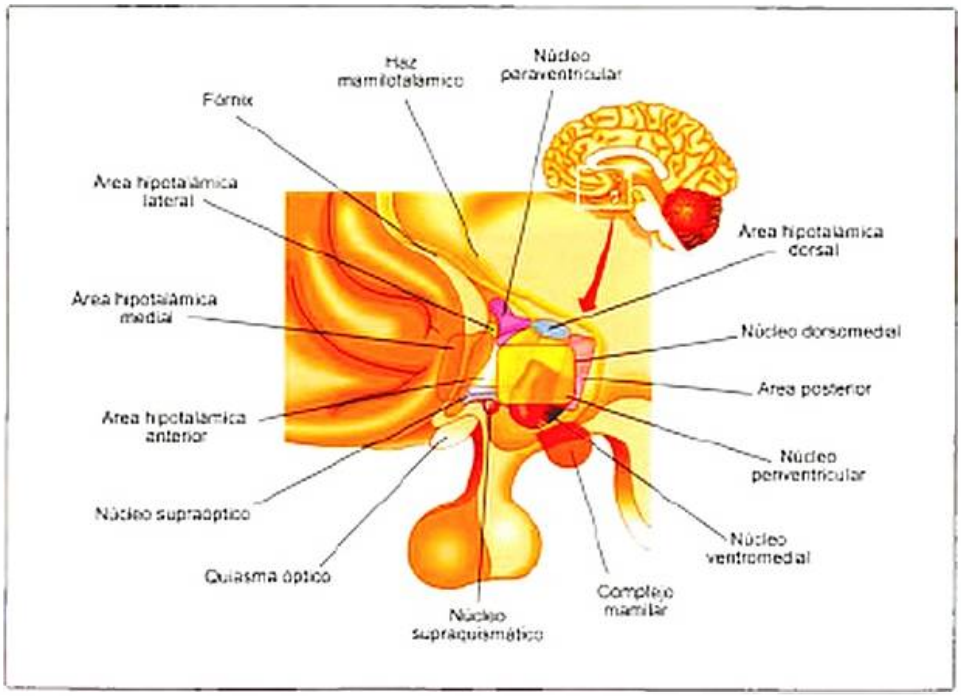


Figura 25-3. Representación esquemática del hipotálamo y de sus principales agrupaciones (núcleos).

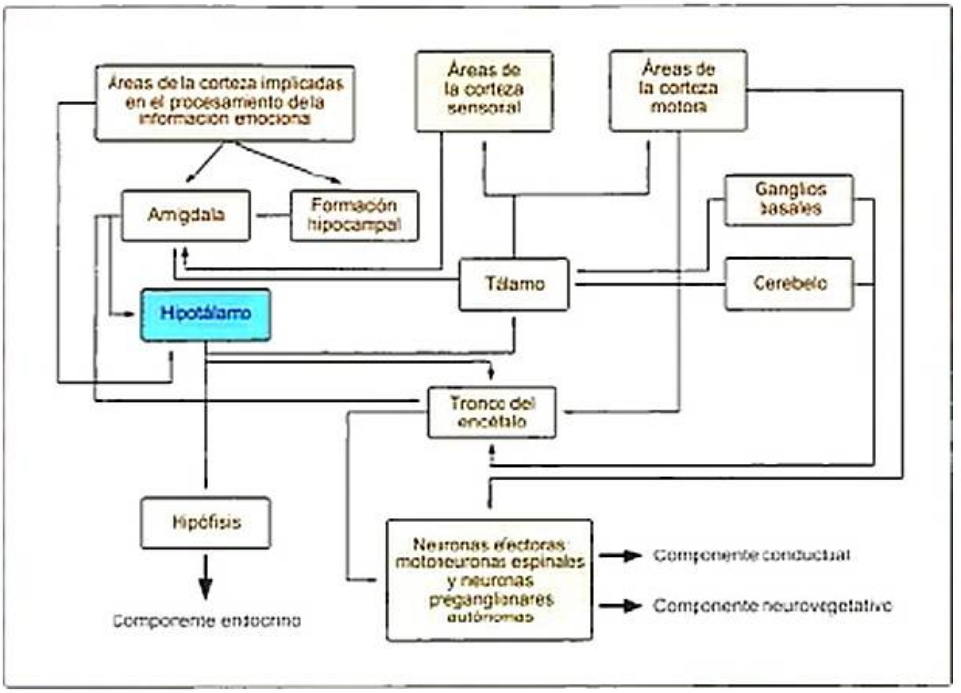


Figura 25-4. Regulación de los tres componentes de la respuesta emocional (componente conductual, componente neurovegetativo y componente endocrino) a partir de las proyecciones de la amígdala y el hipotálamo hacia el tronco del encéfalo y la hipófisis (sólo se representan las conexiones implicadas en dicha regulación, directa o indirectamente).

Recuadro 25-1. Estimulación eléctrica del hipotálamo

Un investigador de la Universidad de Zúrich, Walter R. Hess, demostró que la estimulación eléctrica de algunas localizaciones del hipotálamo podía inducir diferentes respuestas de ataque y de defensa. Walter R. Hess estudió los efectos de la estimulación eléctrica de diversas regiones del diencéfalo y halló gran variedad de respuestas en función del área concreta estimulada. Así, este investigador demostró que la estimulación eléctrica del hipotálamo era capaz de generar en los animales patrones característicos de respuestas emocionales de miedo y furia. En 1949, Hess recibió el premio Nobel por sus trabajos sobre el papel del hipotálamo en la coordinación y la regulación funcional de los órganos internos. En 1971, Panksepp encontró que cuando la estimulación eléctrica del hipotálamo generaba agresión predatoria (hipotálamo lateral), esta estimulación era reforzante para el animal, mientras que cuando generaba conductas de amenaza, resultaba aversiva (hipotálamo medial). Panksepp llegó a esta conclusión debido a que en el primer caso los animales aprendían fácilmente a autoproporcionarse corrientes de estimulación en el hipotálamo lateral mediante una palanca, mientras que en el segundo aprendían muy fácilmente a desconectar la estimulación eléctrica cuando ésta era proporcionada en el hipotálamo medial. En la década de 1970, el investigador de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale John Flynn pudo comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo medial podía generar conductas de amenaza de ataque en gatos. Estas conductas iban acompañadas de una elevada actividad de la rama simpática del SNA. Sin embargo, cuando la estimulación se proporcionaba en el hipotálamo lateral, se provocaba una agresión predatoria sin esta elevada actividad simpática. Experimentos realizados por Shaikh, Siegel y otros autores pusieron de manifiesto la importancia de las interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal para el desarrollo tanto de la agresión de ataque (denominada por algunos autores agresión afectiva, por la elevada actividad simpática observada), como de la agresión predatoria (Fig. 25-5).

sencia de unos circuitos sensibles a la testosterona que, al activarse, puedan facilitar la puesta en marcha de conductas agresivas hacia otros machos.

> Puede afirmarse que una androgenización perinatal aumenta las pautas de conducta agresiva acaecidas en la edad adulta en todas las especies que han sido analizadas, incluidos los primates.

Tanto en machos como en hembras de diferentes especies, se ha podido comprobar que la agresión puede verse facilitada por la administración de testosterona. En el ser humano, después de la pubertad, los andrógenos presentan importantes efectos activacionales. En la adolescencia, fundamentalmente en el caso de los varones, la testosterona ejerce un gran efecto sobre diferentes tejidos (entre ellos, el tejido nervioso). En esa época, aumentan los episodios de conducta agresiva entre los varones. Llegados a este punto cabría cuestionarse si este hecho es o no debido a los efectos activacionales de la testosterona sobre las estructuras nerviosas organizadas durante la etapa perinatal. No debe olvidarse que durante la pubertad los niños experimentan cambios en el estatus social que podrían ayudar a explicar la aparición o el cambio en algunas de estas pautas conductuales. Por lo tanto, además de los factores endocrinos, es necesario tener presentes otros aspectos, como la socialización.

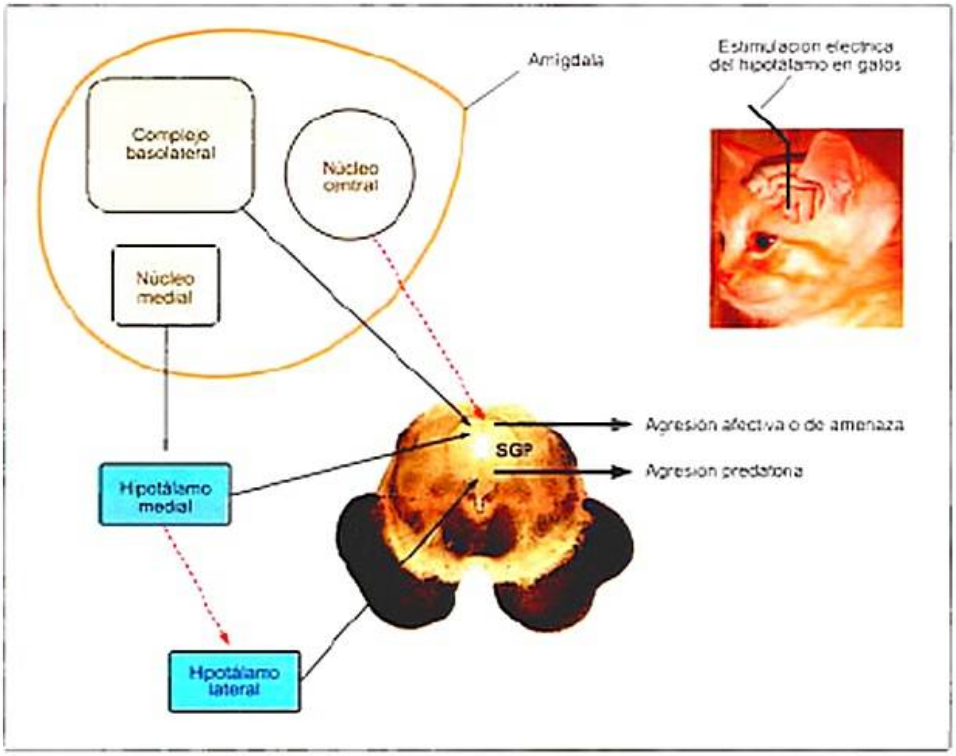


Figura 25-5. Interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal y sus efectos sobre la agresión predatoria y la agresión de amenaza: el complejo basolateral de la amígdala tiene un papel activador de la agresión afectiva, ya que su estimulación activa la sustancia gris periacueductal dorsal. El núcleo medial activa al hipotálamo medial (el cual activa la sustancia gris periacueductal dorsal directamente e inhibe a la sustancia gris periacueductal ventral a través de la inhibición del hipotálamo lateral). El núcleo central tiene un papel inhibidor de la agresión afectiva, puesto que inhibe la sustancia gris periacueductal dorsal. Las líneas discontinuas rojas indican inhibición, mientras que las negras continuas indican activación. SGP: sustancia gris periacueductal.

¿Cómo la testosterona puede ser capaz de activar las conductas agresivas? Parece ser que esta hormona pone en marcha las conductas agresivas movilizando a las neuronas que presentan receptores sobre los que puede actuar y que se localizan en el área preóptica medial del hipotálamo. El área preóptica medial parece estar implicada en diferentes aspectos relacionados con la reproducción (v. cap. 22). Por ejemplo, en el caso de la rata, se ha visto que esta estructura es crítica para la conducta sexual de los machos, la conducta maternal y la agresión entre machos.

En las manifestaciones clínicas humanas, se ha podido comprobar el efecto que pueden tener los andrógenos sobre la agresividad. Por ejemplo, en la hiperplasia suprarrenal congénita se produce una situación en la que las niñas que sufren esta enfermedad quedan expuestas a una cantidad muy alta de andrógenos durante el desarrollo prenatal. Estas niñas muestran unos niveles de agresión altos en comparación con las niñas que no presentan la afectación. Otra fuente de datos que ha estudiado la relación entre andrógenos y agresión en seres humanos proviene del tratamiento con esteroides sintéticos en convictos acusados de delitos de agresión sexual. Los esteroides sintéticos inhiben la producción testicular de andrógenos. No obstante, es necesario destacar que la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo en este campo presentan diferentes amenazas contra la validez interna, lo que dificulta notablemente la interpretación de los resultados.

> En el ser humano y en otros primates, la relación entre agresividad y andrógenos parece estar enmascarada por las relaciones de dominancia en las interacciones sociales.

Existen evidencias experimentales que sugieren que el principal efecto de los andrógenos sobre la conducta social es la dominancia y no la agresión. Hay que tener presente que la mayoría de los trabajos que han estudiado las relaciones entre andrógenos, agresividad y dominancia han utilizado una aproximación correlacional en el análisis de los datos. Para poder contrastar una hipótesis causal resulta primordial apoyarse en otro tipo de análisis distintos a la correlación. Llegados a este punto, podrían plantearse las siguientes cuestiones: ¿unos niveles altos de andrógenos son los que provocan que las personas sean más dominantes o se muestren más agresivas?, o bien ¿una posición de dominancia social es la responsable de provocar un aumento de la liberación de estas hormonas? Es esperable que en un futuro surjan trabajos que permitan dar una respuesta a estas preguntas. Ahora bien, existen factores que pueden interactuar con los andrógenos y desempeñar un importante papel a la hora de explicar la génesis de las conductas agresivas. Uno de ellos es el alcohol. En esta línea, se ha podido comprobar, por ejemplo, que el alcohol aumenta las conductas agresivas entre machos de *menos* ardilla (*Simiri sciureus*), haciendo que los machos dominantes se vuelvan más agresivos hacia los otros machos en las épocas de apareamiento (cuando los niveles de testosterona son más elevados). Por lo tanto, el alcohol interacciona con el estatus social (dominancia/subordinación) y con los niveles de testosterona (época de apareamiento) (v. Material web. Ejercicio de reflexión. Control neuroendocrino de la agresión).

Otra sustancia que se ha relacionado con la agresividad es la serotonina. Diferentes estudios en seres humanos han mostrado que la disminución de los niveles serotoninérgicos se halla asociada a la puesta en marcha de conductas agre-

sivas y antisociales. Se ha podido comprobar que la lesión experimental de los terminales serotoninérgicos del prosencéfalo en modelos animales facilita la aparición de la agresividad. Al mismo tiempo, un aumento de la actividad de este neurotransmisor la inhibe (fig. 25-6). Esta sustancia no sólo parece tener un papel importante en la inhibición de la agresividad, sino que podría ejercer un control más complejo al disminuir la aparición de conductas de riesgo para el individuo. Más adelante, cuando se describan los principales aspectos funcionales de la corteza prefrontal, se profundizará en la relación de este neurotransmisor con la agresividad, las conductas de riesgo y el procesamiento de la información emocional).

PAPEL DE LA AMÍGDALA EN LAS EMOCIONES

La amígdala es una pequeña estructura subcortical con forma de almendra que se halla en el interior del lóbulo temporal medial adyacente a la porción anterior del hipocampo y lindante con la corteza periamigdaloide y la corteza parahipocampal. Esta estructura envía información al hipotálamo y al tronco del encéfalo para poner en marcha los tres componentes de una emoción (conductual, neurovegetativo y endocrino) como respuesta a situaciones de índole variada. La amígdala recibe información sensorial del tálamo y de la corteza sensorial. También recibe información de la corteza de asociación y del sistema límbico (sobre todo, de la formación hipocampal). Asimismo, esta estructura envía conexiones a la corteza sensorial, a la corteza frontal, a la formación hipocampal, al hipotálamo y a diferentes núcleos del tronco del encéfalo.

¡ En términos generales, puede señalarse que la amígdala está implicada en las reacciones emocionales de especies animales muy variadas (entre ellas, el ser humano) y en los efectos de las emociones sobre diferentes procesos cognitivos, como la atención, la memoria o la cognición social.

En los siguientes apartados se realizará una caracterización anatómica de esta estructura para pasar a profundizar sobre los aspectos funcionales en los que se encuentra involucrada.

Anatomía, neuroquímica y conectividad funcional de la amígdala

La amígdala es una estructura subcortical del prosencéfalo denominada de este modo por los primeros anatomistas a causa de su similitud con la forma de una almendra (en latín *amygdala* quiere decir *almendra*). La amígdala en los primates queda conformada a partir de un conjunto heterogéneo de 13 núcleos localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal. A su vez, éstos pueden agruparse en tres grupos de núcleos ampliamente conectados entre sí y con un patrón específico de proyecciones con otras regiones cerebrales: los núcleos basolaterales, los núcleos mediales y los núcleos centrales. Desde una perspectiva anatómica y funcional, los núcleos centrales están muy relacionados con varias estructuras del tronco del encéfalo, con el hipotálamo y con diferentes áreas de procesamiento de la información sensorial visceral. Los núcleos mediales se encuentran lindantes a la corteza periamigdaloide y reciben aferencias del bulbo olfativo (tanto del principal como del accesorio) y envían proyecciones a la corteza olfativa y al hipotálamo. Los núcleos basolaterales –entre los que se incluyen los núcleos lateral, lateral basal, basal medial y basal accesorio– se ubican lindantes a la corteza parahipocampal y tienen sus principales conexiones con el tálamo sensorial, la corteza cerebral, sobre todo con áreas de asociación sensorial, como la ínsula y la circunvolución temporal inferior y superior. Asimismo, están muy relacionados con la corteza prefrontal orbitomedial, con el núcleo dorsomedial del tálamo y con el estriado ventral (fig. 25-7).

La amígdala recibe y envía información a través de dos vías principales: la vía de la estría terminal y la vía amigdalofugal ventral. La estría terminal se caracteriza por ser un haz de fibras que posibilita las conexiones con el hipotálamo la-

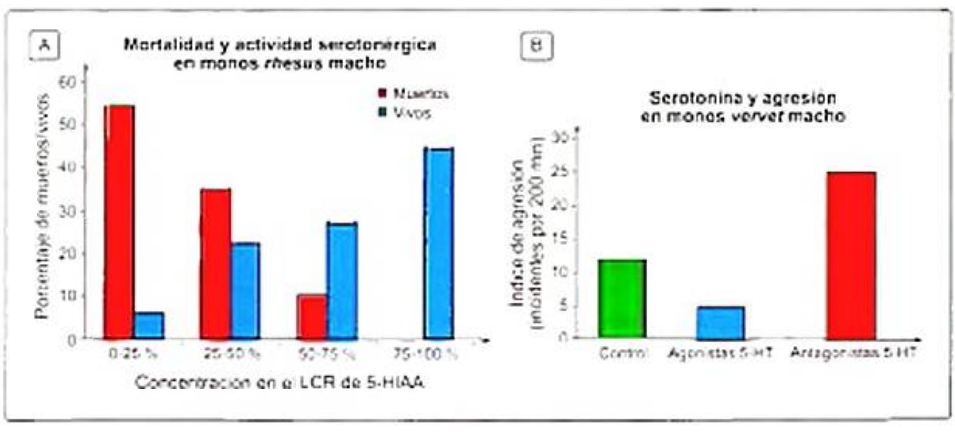


Figura 25-6. La relación entre la agresividad y la actividad serotoninergica se ha estudiado ampliamente en colonias de monos *Rhesus* (*Macaca mulatta*). Higley et al. (1996) comprobaron que los machos jóvenes con los niveles más bajos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito de la serotonina, mostraban un patrón claro de conductas de riesgo (p. ej., altos niveles de agresión hacia otros animales, aunque éstos fueran más grandes y fuertes). **A)** Gráfica que muestra el porcentaje de machos jóvenes muertos o vivos en relación con los niveles de 5-HIAA. A medida que aumenta la concentración de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo, mayor es la supervivencia de los animales. **B)** Gráfica que muestra los efectos de la administración de fármacos antagonistas y agonistas de la serotonina en monos Vervet (*Chlorocebus pygerythrus*). 5-HT: serotonina; LCR: líquido cefalorraquídeo.

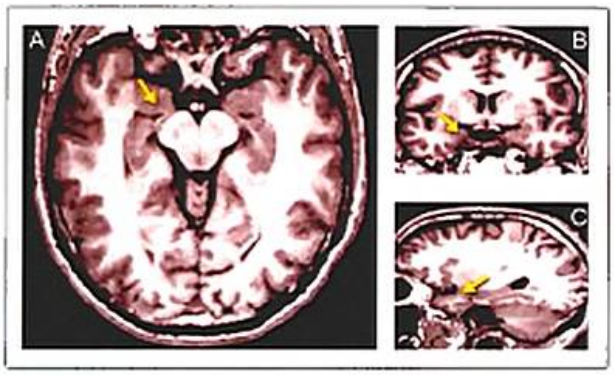


Figura 25-7. Localización de la amígdala (flechas amarillas) en imágenes de resonancia magnética estructural. A) Corte axial. B) Corte coronal. C) Corte sagital.

teral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo *accumbens* y los núcleos septales. Este conjunto de axones se origina fundamentalmente en las células del grupo de núcleos mediales. Mediante esta vía la amígdala recibe información principalmente de los núcleos septales y del hipotálamo. Con respecto a la vía amigdalotugal ventral (que a pesar de su nombre –tugal– incluye tanto fibras aferentes como eferentes), se trata de un conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo y a los núcleos septales, al estriado ventral, a la circunvolución cingulada rostral y a la corteza orbitofrontal. Estos axones se originan tanto en el grupo celular basolateral como en el grupo de núcleos centrales. A través de esta vía la amígdala recibe información del diencéfalo (tálamo e hipotálamo), de la corteza cingulada anterior y de la corteza orbital. Además de estas dos vías principales, la amígdala recibe información directamente desde estructuras del lóbulo temporal, y a través del tracto olfatorio lateral recibe información de la corteza olfatoria y del bulbo olfatorio. Además, la amígdala envía proyecciones eferentes directamente a extensas áreas corticales en el lóbulo temporal y a áreas corticales implicadas en el procesamiento de la información sensorial (Fig. 25-8).

En la amígdala se hallan neuronas capaces de expresar la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La corticotropina, también conocida como hormona adrenocorticotropa (ACTH), es segregada por la adenohipófisis en respuesta al estrés. A lo largo de todo el cerebro, la amígdala se considera la estructura con mayor cantidad de receptores para las benzodiazepinas. Asimismo, también hay en este núcleo una extensa población de receptores para péptidos opiáceos (implicados, p. ej., en las respuestas de hipoalgesia ante una situación estresante aguda que puede generar dolor). Desde el punto de vista neuroquímico, puede relacionarse la amígdala con los sistemas de neurotransmisores que regulan la activación cortical. De esta forma, en esta estructura se encuentran somas y vías noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que permiten una amplia inervación cortical.

Estudios recientes con resonancia magnética (RM) en seres humanos, que han analizado la conectividad funcional, han mostrado patrones de conectividad diferencial en tres subdivisiones de la amígdala: laterobasal (núcleos paralaminar, basoventral, basomedial, basolateral y lateral), centromedial (núcleos central y medial) y superficial (núcleos corticales posterior y ventral, área amigdaloide anterior, área de transición amigdalopiriforme y área amigdaloide-hipocampal). De esta forma, la actividad espontánea en la subdivisión laterobasal predice la actividad en regiones frontales (corteza prefrontal medial, circunvolución frontal medial, circunvolución frontal superior, corteza cingulada anterior, circunvolución poscentral y precentral, etc.) y temporales (hipocampo, circunvolución parahipocámpica y circunvolución temporal superior, etc.), mientras que la actividad en los núcleos centromediales predice principalmente la actividad del estriado (núcleo *accumbens*, región dorsal del caudado, putamen y globo pálido), aunque en menor medida también de la corteza cingulada anterior, de la ínsula y del cerebelo. Por su parte, la actividad en la subdivisión superficial predice de forma positiva la actividad de prácticamente todo el lóbulo límbico (circunvolución cingulada, hipocampo, etc.). Los resultados de estos estudios muestran una alta concordancia con los análisis anatómicos llevados a cabo en modelos animales.

¡ En definitiva, puede concluirse que la amígdala es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan diferentes tipos de información con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo. Además, esta estructura proyecta sobre diferentes componentes de los ganglios basales –modulando el aprendizaje instrumental–, sobre la corteza prefrontal –influyendo sobre la toma de decisiones y la cognición social–, sobre el lóbulo temporal medial –participando en la consolidación de la memoria–, sobre el prosencéfalo basal y la corteza retrosplenial –interviniendo sobre los sistemas atencionales–, etcétera.

Lesiones de la amígdala

A finales de la década de 1930, dos investigadores de la Universidad de Chicago, Heinrich Klüver y Paul Bucy, llevaron a cabo una meticulosa descripción de las reacciones emocionales que presentaban monos *rhesus* (Maraca mulatta) que tenían lesionada la amígdala (v. Recuadro 24-3). Estos animales mostraban una falta de respuesta de miedo ante estímulos que en situaciones normales la provocarían sin problemas (p. ej., ante una serpiente, ante el fuego, etc.). Este cuadro de respuestas emocionales inusuales se denominó síndrome de Klüver-Bucy. En la década de 1950 se identificó a la amígdala como la estructura principal responsable de esta alteración. El problema de estos trabajos iniciales era que además de lesionar la amígdala también quedaban afectadas por la lesión zonas próximas a ésta, como la corteza entorrinal y el polo temporal, que hoy se sabe que participan en la regulación de las conductas sociales y en el procesamiento de la información emocional. Estudios recientes en primates no humanos que han llevado a cabo lesiones mucho más selectivas de la amígdala han mostrado

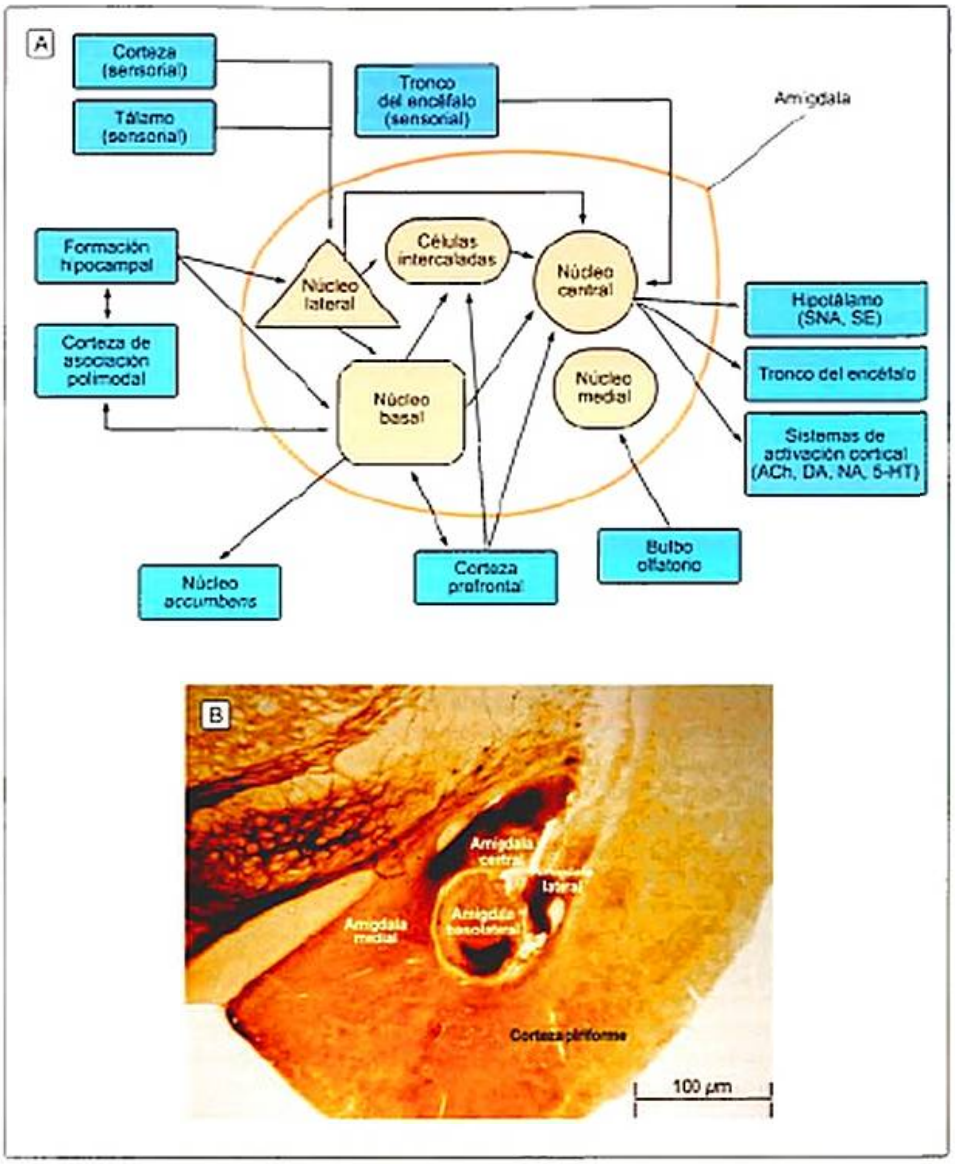


Figura 25-8. Conectividad en la amígdala. A) Principales aferencias y eferencias de la amígdala. 5-HT: serotonina; ACh: acetilcolina; DA: dopamina; NA: noradrenalina; SE: sistema endocrino; SNA: sistema nervioso autónomo. B) Principales eferencias. Microfotografía de una sección de cerebro teñida con la técnica de acetilcolinesterasa, en la que se pueden observar las principales subdivisiones de la amígdala.

que los animales con este tipo de lesión muestran menos precaución a la hora de acercarse a predadores potenciales y muestran una menor evitación inicial hacia los seres humanos que no conocen (hechos muy inusuales en el caso de monos *rhesus* que no presentan lesión). Estas conductas se presentan especialmente acusadas en circunstancias de novedad y de falta de familiaridad, lo cual concuerda con un papel de la amígdala en el procesamiento de la información de ambigüedad e imprevisibilidad. En los estudios iniciales, las lesiones no selectivas de la amígdala generaban deterioros graves de la conducta social de los animales, dando como resultado la pérdida de su estatus social y llevando, en última instancia, al ostracismo del grupo, lo cual implicaba una muerte casi segura en la naturaleza. Hoy se sabe que las lesiones selectivas de esta estructura provocan deterioros más sutiles y complejos que parecen depender de otros factores (p. ej., el tipo de interacción, el momento de la lesión, el tamaño del grupo social, etcétera).

> Paul Bucy (1904-1992) nació en Hubbard, Estados Unidos. Estudió en la Universidad de Iowa. En la década de 1930 terminó su formación en Londres y Breslavia. Heinrich Klüver (1897-1979) nació en Holstein, Alemania. Estudió en la década de 1920 en la Universidad de Hamburgo y en la Universidad de Berlín. Terminó su formación en la Universidad de Stanford. Ambos investigadores llevaron a cabo varias colaboraciones científicas en el ámbito de la neurociencia.

La lesión de la amígdala en seres humanos no produce el mismo cuadro de síntomas que los mostrados por los monos de Klüver y Bucy. Como se ha señalado, la amígdala se encuentra en el interior del lóbulo temporal medial y algunas veces se ha tenido que extirpar quirúrgicamente como tratamiento de trastornos epilépticos graves cuyo foco se ubica en el lóbulo temporal. De forma añadida, existe un trastorno ge-

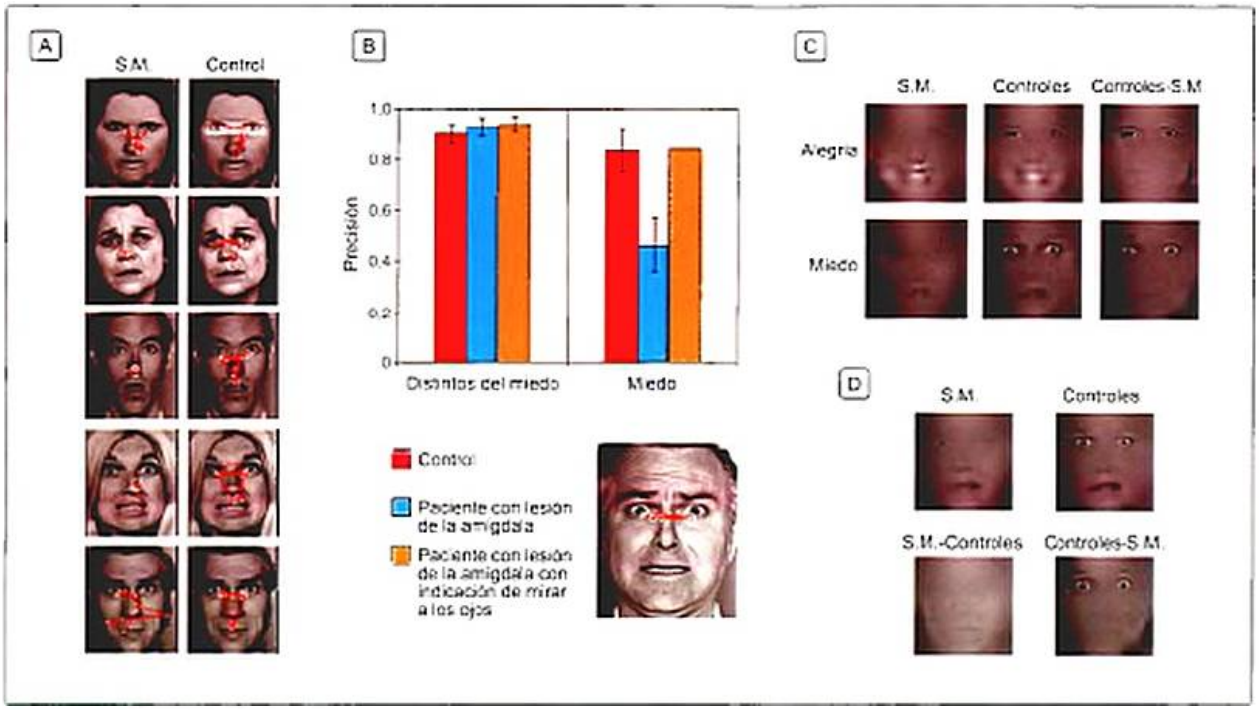


Figura 25-24. Mecanismos de reconocimiento del miedo y amígdala. La paciente S. M. presenta un deterioro funcional a la hora de utilizar correctamente la información sobre la región de los ojos en la evaluación emocional a partir de la expresión facial de otras personas. La paciente muestra una incapacidad para mirar a la región ocular en todas las expresiones faciales; no obstante, a la hora de reconocerlas, su dificultad se remite únicamente a la emoción de miedo, dado que la información procedente de los ojos resulta crítica para poder identificar esta emoción. **A)** Se representan los patrones de movimientos oculares (sacadas y puntos de fijación) de un participante de control (columna derecha) en comparación con la paciente S. M. (columna izquierda). **B)** Representación gráfica que muestra la ejecución de participantes de control y de la misma paciente S. M. cuando observan rostros que indican miedo y otras emociones. Cuando se le pide específicamente a la paciente que preste atención a los ojos del rostro que se le presenta, esta muestra la misma ejecución que los participantes de control para identificar las expresiones de miedo. En la gráfica se muestra en color marrón la ejecución mostrada por los participantes de control; en azul, la ejecución de la paciente cuando no se le da ningún tipo de indicación, y en naranja, la ejecución de dicha paciente cuando se le pide que preste atención a los ojos. **C)** Información visual utilizada cuando se presentan rostros que expresan alegría (fila superior) y rostros que expresan miedo (fila inferior) en el caso de la paciente S. M. (izquierda), los participantes de control (medio) y la diferencia de imágenes de información utilizada más por los participantes de control que por la paciente (derecha). **D)** Información del rostro utilizada para discriminar la emoción del miedo de la emoción de alegría en la paciente S. M. y los participantes de control (fila superior) y diferencia de imágenes que muestra la información facial utilizada más por S. M. que por los participantes de control (fila inferior izquierda) y por los participantes de control más que por S. M. (fila inferior derecha).

para los estímulos que incluyen información de baja frecuencia espacial. No obstante, en el caso de S. M., esta paciente muestra una notable dificultad a la hora de utilizar selectivamente la información de los ojos que presenta una alta frecuencia espacial, mientras que no manifiesta problemas con la información de baja frecuencia espacial.

> La amígdala parece ser una parte integrante de un sistema que dirige de forma automática la atención visual hacia los ojos de un rostro ante cualquier tipo de expresión facial, siendo esta información esencialmente relevante para identificar la emoción de miedo a partir del rostro. No obstante, estudios recientes dan soporte a la idea de la relevancia de esta estructura para reconocer expresiones faciales de otras emociones diferentes al miedo, con complejas modulaciones que dependen del significado social, de la importancia que se otorga a la otra persona y del contexto en el que se desarrolla la emoción.

En relación con su conducta social, la paciente S. M. presenta una notable desinhibición y muestra una propensión de acercamiento a otras personas, lo cual en ocasiones la posiciona en dificultades sociales reales. La conducta social y la toma de decisiones en función de criterios sociales parecen un tanto alteradas en esta paciente. Asimismo, no necesita disponer de un espacio personal para poder interactuar con las demás personas de manera cómoda y ajustada a las circunstancias (contrariamente a lo que les sucede a las personas sin lesión). Todos estos déficits mostrados en el ámbito de la cognición social de S. M. concuerdan con los datos obtenidos con modelos en primates no humanos con relación a la falta de cautela en la conducta y al incremento en el acercamiento y en las conductas prosociales. Asimismo, concuerda con la implicación de la amígdala en el procesamiento de la información saliente o relevante para el individuo, sobre todo cuando es impredecible o señala una amenaza potencial. No obstante, es necesario poner en relieve que S. M. parece tener cierto criterio escalar a la hora de ordenar su interés hacia otras personas.

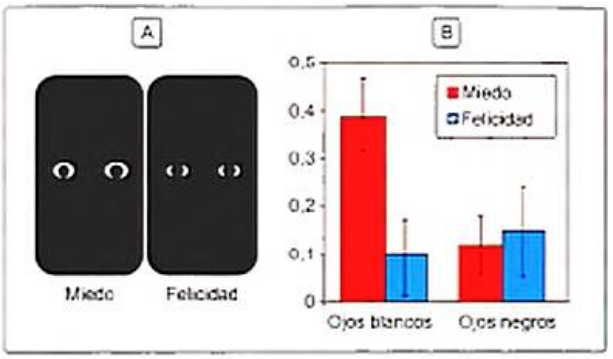


Figura 25-25. La amígdala está implicada en la dirección automática de la atención visual hacia los ojos de un rostro ante cualquier tipo de expresión facial, de manera que esta información es esencialmente relevante para identificar la emoción de miedo a partir del rostro. **A)** Se observa que la superficie blanca de los ojos (esclerótica) que se ve en el rostro de una persona es mayor en la expresión emocional de miedo (en comparación con otras emociones, como la alegría). **B)** Gráfica con la actividad de la amígdala ventral del hemisferio izquierdo en respuesta a ojos negros y a ojos blancos. Como es posible observar, la fijación en los ojos blancos en expresiones de miedo aumenta la actividad de la amígdala.

De esta forma, por ejemplo, la paciente muestra inquietudes y emociones maternales hacia sus hijos, cosa que no sucede en hembras mono con lesiones de la amígdala, en cuyo caso la conducta maternal está totalmente deteriorada.

En el procesamiento de la información emocional es posible establecer diferentes estadios en función de un criterio temporal. ¿En qué estadio tendría mayor implicación la amígdala? Los trabajos que realizados en modelos animales sobre el condicionamiento del miedo y diferentes estudios iniciales con seres humanos han sugerido que la amígdala podría desempeñar un papel importante en el procesamiento inicial de la información, sobre todo con relación al procesamiento rápido y automático de estímulos que señalan peligro para el individuo. No obstante, nuevas evidencias apuntan a que la implicación de la amígdala podría ser más amplia y no restringirse sólo a procesar la información emocional referida a estímulos relacionados con el peligro o la amenaza. Asimismo, recientemente Tsuchiya et al. han mostrado que esta estructura parece no ser necesaria para diferentes aspectos del procesamiento rápido y no consciente de este tipo de estímulos.

Como se ha señalado, la amígdala se activa ante estímulos tanto de valencia negativa como de valencia positiva, siendo una estructura primordial con relación al *arousal* emocional. No obstante, estudios recientes sugieren que la amígdala no sólo se activaría ante estímulos que generan un alto grado de *arousal*, sino también ante estímulos extraños o interesantes. Asimismo, esta estructura también parece mostrar una activación diferencial en función del impacto, la relevancia y del significado subjetivo de los estímulos para el individuo. Otro aspecto que se ha de tener presente es la saliencia, en tanto que la amígdala también muestra activación delante de estímulos salientes. Tanto la falta de predictibilidad como la ambigüedad de la información son aspectos que pueden influir sobre la saliencia del estímulo y, por lo tanto, sobre la activación de la amígdala.

> En definitiva, y en consonancia con todo lo descrito en apartados anteriores sobre la implicación funcional de la amígdala, puede destacarse que esta estructura participa en la distribución de los recursos de procesamiento de la información hacia los estímulos salientes e importantes para el individuo. Puede modular el procesamiento cortical de la información al implementar una selectividad hacia los estímulos que son relevantes desde un punto de vista biológico, modulando, de esta forma, los mecanismos atencionales y los procesos de consolidación de la memoria.

Por otro lado, diferentes trabajos experimentales han mostrado que la amígdala se activa durante la categorización de las personas en grupos de pertenencia. El hombre es un ser social por naturaleza, que tiende a agregarse y a formar grupos y comunidades. Como sugiere Jesús M. Canto Ortiz, a lo largo de toda su historia, el ser humano ha tendido a agruparse formando múltiples y variados tipos de grupos. Si se tiene presente lo que hace cualquier persona en un día de su vida, es posible comprobar que pasa la mayor parte de su tiempo relacionándose con otras personas, con algunas de las cuales se agrupa, de manera que mantendrá unas relaciones muy especiales para formar entre todos un grupo. El ser humano necesita grupos sociales; ello es consustancial a su ser. Los acontecimientos más importantes de su vida suceden en grupos. Se sabe, ya desde hace tiempo, que una de las necesidades psicosociales más básicas es tratar de satisfacer la necesidad de pertenencia, esto es, la necesidad de llegar a ser miembros de grupos de personas con intereses y metas similares, y llegar a tener amigos y relaciones íntimas. Pero esa necesidad de compañía, que anhela la realización con otras personas, es selectiva. Si podemos, elegimos a nuestra pareja, a nuestros amigos, a nuestros vecinos, a nuestros compañeros de trabajo, etc. Queremos estar con los otros, pero no con todos, sino con unos cuantos que hemos elegido para denominarnos con ellos «nosotros». Son grupos a los que queremos pertenecer y en los que queremos permanecer, al menos durante cierto tiempo, grupos con los que sentimos que compartimos aspectos que nos hacen comunes, afines, que nos permiten una unión que nos facilita el transcurso de nuestras vidas. Además de estos grupos, hay otros de naturaleza más formal que nos pueden llegar a ser impuestos y a los que pertenecemos manteniendo con ellos una relación más determinada por el marco organizacional e institucional del que forman parte. Los grupos, pues, son inevitables. Originan en el individuo una variedad tan grande de comportamientos, que una de las características más destacadas de los grupos es la discontinuidad de comportamiento que se observa en los individuos cuando actúan en grupos diferentes. El grupo, de hecho, forma al individuo, de la misma manera que los individuos forman el grupo. Como sistema social abierto, recibe el impacto de sus individuos, de las interacciones que se producen en su seno, de las relaciones intergrupales, de la organización de la que puede formar parte y de la sociedad a la que pertenece. En el grupo se observa con total nitidez la variabilidad de la conducta humana, con todos sus matices y toda su dinámica. Desde esta óptica, un grupo sería un conjunto de

individuos que se perciben a sí mismos como miembros de la misma categoría social, que comparten alguna implicación emocional en esta definición social sobre sí mismos y que logran algún grado de consenso social sobre la evaluación de su grupo y de la pertenencia a éste. La interdependencia motivacional (funcional, objetiva) entre las personas para la mutua satisfacción de sus necesidades (éxito de objetivos, validación de creencias, valores y actitudes, consecución de premios, realización satisfactoria de tareas, etc.) hace surgir, más o menos directamente (en caso positivo), la interdependencia social y psicológica en forma de interacción social cooperativa y/o afiliativa, influencia interpersonal mutua y cohesión.

A veces, para generar más identidad dentro del propio grupo puede ser útil implementar diferentes estrategias con el fin de identificar los rasgos de las personas que no pertenecen a él y poder, de esta forma, separarlas cognitivamente. En ocasiones, este tipo de estrategias y argumentaciones pueden llevar a conductas negativas, como el estereotipado social. En el año 2000, el grupo del laboratorio de Elizabeth Phelps, utilizando la técnica de RMf, pudo comprobar que se daba una activación de la amígdala cuando personas blancas veían rostros de personas negras desconocidas. De forma añadida, estos investigadores mostraron que los individuos que presentaban un mayor sesgo racial eran aquellos que mostraban una mayor actividad de la amígdala durante la presentación de los rostros de personas negras. Tres años más tarde, el mismo grupo de investigación comparó la ejecución (en medidas explícitas e implícitas de sesgo racial) de una paciente que tenía lesionada bilateralmente la amígdala (paciente S. P.) con un grupo de participantes sin lesión, sin encontrar diferencias importantes. Estos investigadores concluyeron que la amígdala no parecía ser crítica para la evaluación indirecta de una raza. No obstante, esta estructura podría ser importante para emitir juicios perceptivos con respecto a que un rostro es de la misma raza o de una diferente.

En 2004, Cunningham et al., utilizando RMf, analizaron las regiones cerebrales que se activaban cuando a los participantes del estudio (personas blancas) se les presentaban rostros de hombres negros y hombres blancos. El tipo de presentación que se hacía de los rostros variaba en su temporalidad, de manera que se distinguían dos tipos de presentaciones: las presentaciones breves y las presentaciones largas. Cuando un estímulo está presente durante un tiempo considerable, se lleva a cabo un procesamiento más controlado y preciso de la información. No obstante, cuando un estímulo se presenta durante un breve intervalo temporal, el procesamiento que se hace de la información acerca del estímulo es rápido, poco preciso y automático. Cuando la presentación de los rostros se hizo con intervalos largos, la activación de la amígdala no difirió entre los rostros de diferentes razas. En lugar de ello, se encontró una mayor actividad en la corteza prefrontal ventrolateral derecha cuando los participantes miraban los rostros de las personas negras que cuando miraban los rostros de las personas blancas. Cuando la presentación se realizó durante intervalos breves de tiempo, la activación de la amígdala fue mayor cuando los participantes miraban los rostros de personas negras. Estos investigadores pusieron de manifiesto con su trabajo la existencia de dos sistemas separados para el procesamiento de la información relacionada con la evaluación social y con la pertenencia y la identidad de los grupos sociales: un sistema de procesamiento más controlado de la información (corteza prefrontal ventrolateral) y un sistema de procesamiento más automático (amígdala). Según estos autores, cabría la posibilidad de una interacción funcional entre los dos sistemas, de manera que el procesamiento controlado podría modular la evaluación que se realiza de forma más automática.

> Puede destacarse que la amígdala es una estructura que contribuye a la cognición social.

En seres humanos, la relación entre serotonina y emociones parece ser mucho más compleja que en otros modelos animales estudiados en relación con el control de conductas agresivas y de riesgo. Existen evidencias recientes que relacionan este sistema de neurotransmisión con la actividad de la amígdala. Recientemente, Hariri et al. (2002 y 2005) han hallado una relación entre el gen *SLC6A4*, que codifica el transportador de la serotonina (5-HTT), y la actividad de la amígdala ante rostros que expresan emociones negativas (Fig. 25-2*a*). El gen de la 5-HTT presenta dos alelos comunes, uno largo (*l*) y otro corto (*s*). Las personas que tienen en su genotipo el alelo corto son más susceptibles de mostrar altos niveles de ansiedad y de desarrollar alteraciones afectivas como la depresión. Estos investigadores mostraron que la actividad relativa de la amígdala derecha durante la ejecución de una tarea de elección de rostros era mayor en las personas que presentaban el alelo corto del gen que codifica 5-HTT. La tarea consistía en elegir, de entre posibles alternativas, el rostro que tuviera la misma expresión de ira o miedo que un rostro mostrado como patrón.

Recientemente, Rebecca A. Rhodes et al. (2007) han mostrado que las personas con altos niveles de 5-HTT en la amígdala muestran una menor activación de esta estructura cuando miran rostros que expresan emociones. Estos autores intentaron analizar la relación entre la disponibilidad de 5-HTT y la actividad de la amígdala, utilizando tomografía por emisión de positrones y RMf en las mismas personas. Los análisis de RMf mostraron una activación de la amígdala durante una tarea de reconocimiento de rostros que expresaban emociones. Existía una correlación negativa significativa entre el cambio en la señal de la resonancia en la amígdala izquierda y la disponibilidad del 5-HTT en esta estructura.

> Existe una relación importante entre el sistema serotoninérgico y la reactividad de la amígdala humana durante el procesamiento emocional.

Al hablar de emociones es difícil centrarse en una sola estructura, ya que las estructuras no operan de manera aislada, sino interaccionando dentro de complejos sistemas funcionales. En los próximos apartados la atención se centrará en diferentes regiones de la corteza. No obstante, antes de empezar a describirlas es necesario que quede claro que la amígdala interactúa con alguna de estas regiones en el procesamiento de la información emocional. Como se ha señalado anterior-

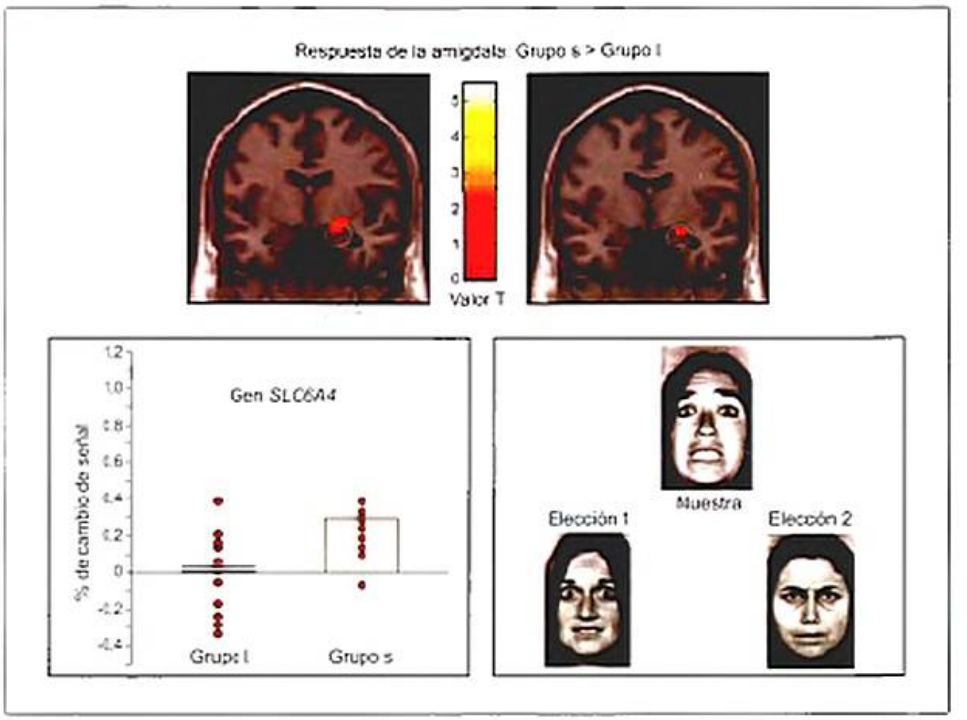


Figura 25-26. Hariri et al. (2002) mostraron en su estudio que la actividad relativa de la amígdala derecha durante la ejecución de una tarea de elección de rostros difería entre las personas que presentan el alelo corto (grupo s) y las personas que presentan el alelo largo (grupo l) del gen que codifica el transportador de la serotonina (*SLC6A4*). La tarea consistía en seleccionar el rostro (selección 1 o 2) que tuviera la misma expresión de ira o miedo que el rostro mostrado en el ejemplo.

mente, en el aprendizaje relacionado con el refuerzo, para que un estímulo se pueda asociar a un refuerzo determinado, son necesarias las interacciones entre la amígdala y la corteza orbitofrontal. También las interacciones de la amígdala con otras regiones de la corteza podrían ser importantes para la toma de decisiones desde un punto de vista emocional. En esta línea, se ha podido comprobar la existencia de interacciones funcionales entre la amígdala y la corteza prefrontal en el condicionamiento de la respuesta de miedo. Como también se ha señalado, la adquisición y la expresión del condicionamiento dependen de la amígdala. No obstante, la extinción de este aprendizaje depende de las interacciones entre la amígdala y la corteza prefrontal (aspecto que se explicará más adelante).

CORTEZA Y EMOCIONES

Numerosos estudios clínicos y experimentales han mostrado la implicación de los lóbulos frontales en las emociones, sobre todo de una zona concreta: la corteza prefrontal. En el capítulo 3 se hace una descripción de las diferentes regiones que forman parte de la corteza prefrontal. Se profundizará ahora en la corteza orbitofrontal y en su relación con el procesamiento de la información emocional.

Anatomía funcional de la corteza orbitofrontal: corteza prefrontal ventromedial y corteza orbitofrontal lateral

Como se ha señalado en el capítulo 3 y partiendo del hecho de que la corteza orbitofrontal humana abarca un tamaño considerable y teniendo presente su conectividad y sus rasgos morfológicos, no es de extrañar que sus partes constituyentes tengan diferentes papeles funcionales en el procesamiento de la información emocional. Una propuesta es que la corteza orbitofrontal podría caracterizarse como integrante de una red funcional conocida como corteza prefrontal orbital y medial. Esta red incluiría la corteza orbitofrontal, ciertas regiones de la corteza cingulada anterior y las conexiones con otras partes del cerebro:

- La red orbital incluye las áreas 11, 13 y 47/12 de la corteza orbitofrontal y recibe conexiones de todas las modalidades sensoriales, incluyendo aferentes viscerales.
- La red medial incluye las áreas 11, 13, 14 y el área lateral 47/12 de la corteza orbitofrontal, así como las áreas 25, 32 (como se mencionó en el cap. 3, las áreas 25 y 32, junto con la 24, constituyen la corteza cingulada anterior; el área 24 correspondería a la corteza cingulada anterior dorsal y no formaría parte de esta red medial) y 10 de la pared medial. Se trata de una red con un importante *output* visceromotor.

La red medial se solapa parcialmente con el término neuroanatómico de la corteza prefrontal ventromedial utilizado ampliamente por el equipo de Antonio Damasio. No obstante, este término no incluye las regiones centrales y laterales de la corteza orbitofrontal. Partiendo de un extenso metaanálisis de diferentes estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, Kringelbach y Rolls (2004) sugieren una distinción funcional en la corteza orbitofrontal humana entre las regiones medial-lateral y anterior-posterior.

Algunos investigadores han propuesto que la corteza orbitofrontal se encuentra implicada en la integración de las señales corporales para ayudar a los procesos de toma de decisiones. De estas propuestas, ha surgido diferente terminología muy usada en el campo de las emociones, por ejemplo, la de marcadores somáticos de una emoción. La corteza orbi-

tofrontal tiene la conectividad necesaria para recibir e integrar las señales sensoriales y viscerales relacionadas con una emoción. No obstante, hoy en día todavía no queda claro cómo se puede integrar la información y cómo podrían influir en las emociones y en la toma de decisiones las señales o marcadores somáticos. A lo largo de los siguientes apartados, se intentará responder a algunas de estas cuestiones a la luz de algunas investigaciones recientes enmarcadas dentro de la neurociencia cognitiva.

Intentando respetar los términos utilizados en la bibliografía clásica y la más reciente en investigación emocional, y para simplificar la clasificación anatómica y funcional de la corteza orbitofrontal en relación con el procesamiento de la información emocional, se considerará que ésta está dividida en dos grandes zonas:

- Zona lateral: corteza orbitofrontal lateral.
- Zona medial: corteza prefrontal ventromedial.

Hay que tener presente que, además de ocupar la región medial de la corteza orbitofrontal, el término neuroanatómico de la corteza prefrontal ventromedial también ocupa la corteza cingulada anterior subgenual.

La corteza prefrontal ventromedial envía conexiones sobre diferentes regiones cerebrales corticales y subcorticales. De las conexiones subcorticales destacan el hipotálamo lateral y la amígdala. De las conexiones corticales destacan la formación hipocampal, la corteza temporal, la corteza cingulada y la corteza frontal (especialmente, la corteza prefrontal dorsolateral). Asimismo, la corteza prefrontal ventromedial recibe información directa del área tegmental ventral, de la amígdala, del sistema olfatorio, del tálamo dorsomedial, de la corteza temporal y de diferentes regiones de la corteza frontal. Estas aferencias que le llegan le proporcionan información sobre aquello que ocurre en el medio en el que se desenvuelve el individuo y sobre aquellos aspectos relacionados con la planificación en los que intervienen diferentes regiones de la corteza frontal. Las eferencias de la corteza prefrontal ventromedial posicionan a esta estructura en la coyuntura de poder influir sobre diversos mecanismos fisiológicos, conductuales y cognitivos. Uno de los aspectos que se irán describiendo en posteriores apartados es cómo la corteza prefrontal ventromedial es capaz de afectar a las reacciones emocionales que son reguladas por la amígdala (Fig. 25-27).

> Por sus conexiones con regiones de la corteza frontal y otras estructuras cerebrales, la corteza orbitofrontal contiene información de la planificación conductual frontal y del procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas.

Lesiones de la corteza prefrontal

Se ha podido comprobar que lesiones de la corteza orbitofrontal reducen las respuestas emocionales en primates. En 1935, John Fulton, Carlyle Jacobsen et al., de la Universidad de Yale, extirparon experimentalmente la corteza prefrontal de un chimpancé hembra, Becky, que manifestaba intensas reacciones agresivas cuando cometía un error en una tarea de aprendizaje en la que los aciertos significaban conseguir un refuerzo. Después de la intervención, Becky se mostró muy tranquila e indiferente a los errores en la prueba de aprendi-

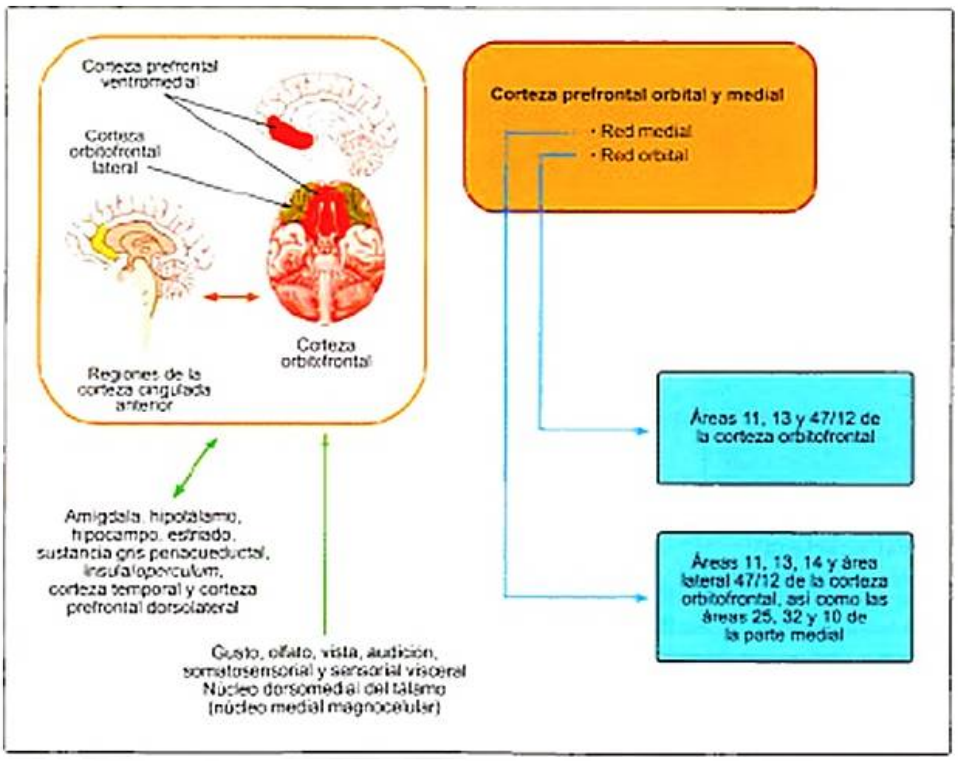


Figura 25-27. Red funcional de la corteza prefrontal orbital y medial. La corteza orbitofrontal puede caracterizarse como integrante de una red funcional conocida como corteza prefrontal orbital y medial. Esta red incluiría la corteza orbitofrontal, ciertas regiones de la corteza cingulada anterior y las conexiones con otras partes del cerebro: 1) la red orbital incluye las áreas 11, 13 y 47/12 de la corteza orbitofrontal y recibe conexiones de todas las modalidades sensoriales, incluyendo aferentes viscerales, y 2) la red medial incluye las áreas 11, 13, 14 y el área lateral 47/12 de la corteza orbitofrontal, así como las áreas 25, 32 y 10 de la pared medial. Se trata de una red con un importante *output* visceromotor.

zaje. Fulton y Jacobsen comunicaron sus resultados sobre la extirpación bilateral de los lóbulos frontales del chimpancé hembra en un encuentro científico al que asistió el neuropsiquiatra lusitano Egas Moniz.

Moniz, animado por los hallazgos de Fulton y Jacobsen, persuadió al neurocirujano Almeida Lima para operar a toda una serie de pacientes con trastornos psiquiátricos, estableciendo la hipótesis de que esta intervención podría aliviar los síntomas de ansiedad y frustración que sufrían los internos. La primera intervención, realizada en noviembre de 1935, consistió en seis pequeños cortes en el tejido prefrontal mediante una leucotomía. Moniz informó a la comunidad científica que la leucotomía no sólo no producía efectos adversos en sus pacientes, sino que era capaz de reducir notablemente los síntomas psiquiátricos. Este hecho popularizó esa técnica, y en la década de 1940, el norteamericano Walter Freeman desarrolló una variación de ésta (la lobotomía transorbital), consistente en desconectar la corteza prefrontal del resto del cerebro mediante la inserción, a través de la órbita ocular, de una varita afilada. Así se evitaba la trepanación del cráneo y dicha intervención se podía realizar en la misma consulta del médico en poco más de 10 minutos. Años después, surgieron diversos estudios que describían los graves efectos secundarios que producía esta intervención quirúrgica. En 1949, Egas Moniz recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el desarrollo de la lobotomía prefrontal. Posteriormente, quedó parapléjico porque uno de sus pacientes le disparó un tiro en la consulta.

De esta manera, las décadas de 1930-1940 fueron testigo de la aplicación de la lobotomía prefrontal, consistente en cortar las fibras de conexión entre la corteza orbitofrontal y el resto del cerebro, en pacientes psiquiátricos. Después de años de utilización de la lobotomía prefrontal, se pudo recoger bastante cantidad de datos para describir los graves efectos secundarios que esta técnica originaba en los pacientes.

> Los principales efectos secundarios de la lobotomía prefrontal son los siguientes: embotamiento de las respuestas afectivas, conductas no apropiadas para el contexto social en el que se producen, pérdida del componente emocional de los pensamientos, incapacidad de anticipación de las consecuencias de las acciones futuras, cambios en la personalidad, riesgo de desarrollar epilepsia, problemas de incontinencia urinaria, etcétera.

¡ En los últimos años, estudios de Antonio Damasio et al. han demostrado que las lesiones de la corteza prefrontal ventromedial en pacientes adultos no alteran la capacidad de valorar el significado social de situaciones teóricas, pero que los incapacitan para poder aplicar estas valoraciones a su vida real.

A mediados de la década de 1980, Eslinger y Damasio describieron a un paciente que presentaba una lesión bilateral de la corteza prefrontal ventromedial. Este paciente era capaz de llevar a cabo con precisión diferentes juicios de situaciones sociales teóricas. De esta forma, cuando se le planteaba una situación hipotética en la que debía tomar una decisión en función de razonamientos lógicos, pero teniendo presente el contexto moral y ético, no presentaba ningún problema. De igual forma, era capaz de encontrar la alternativa de respuesta más práctica que había que implementar en función del dilema o el problema presentado. No obstante, era incapaz de aplicar a su propia vida este tipo de toma de decisiones: resultaba ser un auténtico desastre a la hora de discernir las decisiones críticas de su vida de aquellas que eran de poca importancia. Imagínese a una persona que dedica una importante cantidad de su tiempo a decidir si colocará la caja de cereales en el estante superior o en el estante inferior de la cocina y que es capaz de tomar una decisión que afecte a su futuro profesional en cuestión de pocos minutos. Eslinger y Damasio concluyeron en su estudio del paciente con lesión bilateral de la corteza prefrontal ventromedial que éste había aprendido y había implementado en su vida los patrones adecuados de conducta social antes de que la lesión hubiera sobrevenido. Por este motivo, era capaz de retomarlos cuando se le preguntaba sobre su aplicabilidad teórica a diferentes situaciones ficticias. No obstante, cuando tenía que aplicarlos a situaciones reales de su propia vida, era incapaz de evocarlos.

Diferentes evidencias sugieren que las lesiones de la corteza prefrontal ventromedial generan un deterioro importante en el control de la conducta y en la toma de decisiones de las personas que las padecen (Recuadro 25-3). Dicho deterioro podría

Recuadro 25-3. El caso de Phineas Gage

Con el sorprendente caso clínico de Phineas Gage (Fig. 25-28 A), la bibliografía científica permite ilustrar el efecto de las lesiones frontales sobre las emociones (v. Material web. Animaciones y videos. Phineas Gage). En 1848, Phineas Gage, capataz de la línea de ferrocarriles de Vermont, sufrió un terrible accidente: una barra de hierro atravesó su cerebro, penetrando por la mejilla izquierda hasta el vértice de la cabeza (Fig. 25-28 B). Después de la lesión, el comportamiento emocional de Phineas Gage estaba fuera de control, de manera que era infantil y sus acciones, irresponsables. En 1848, John Harlow publicó el artículo *Una barrena atravesó la cabeza de un paciente*, en el que se podía leer el caso de Phineas Gage. La barra de hierro produjo un agujero de más de 9 cm en el cráneo de este joven capataz. Cuatro semanas después del accidente, la recuperación de la herida había sido considerable, teniendo en cuenta su gravedad y la cantidad de sangre que había perdido. No obstante, los familiares y los conocidos de Gage describieron que después del percance no era el mismo: le había cambiado la personalidad. A causa de su falta de responsabilidad en la vida diaria, Phineas Gage perdió el trabajo y vivió 12 años más, hasta su muerte, dependiendo de sus familiares. Actualmente, su cráneo se puede contemplar en Boston, en la Facultad de Medicina de Harvard. Pero, lamentablemente, no se hizo ninguna autopsia del cerebro. Recientemente, Antonio y Hanna Damasio, aplicando la técnica de *brainvox*, han podido reconstruir tridimensionalmente la localización de la lesión en la corteza prefrontal ventromedial. El trozo de hierro había lesionado las superficies ventral e inferior de la corteza prefrontal, dejando intactas las caras laterales.

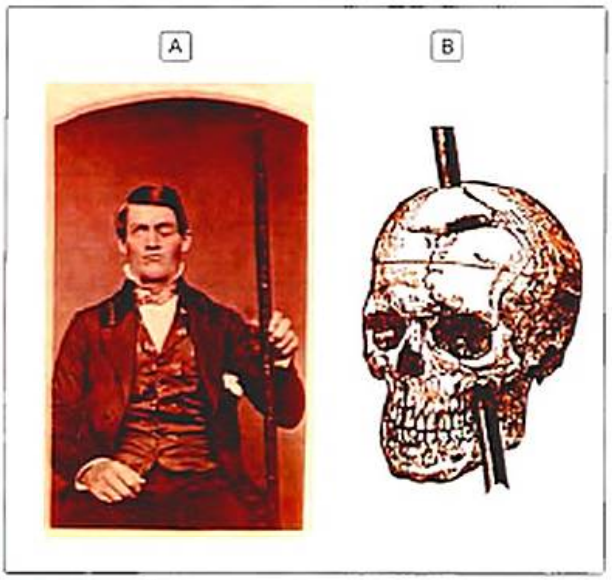


Figura 25-28. **A)** Phineas P. Gage (julio 1823-mayo 1860). Fotografía de autor desconocido previa a 1860. **B)** Reconstrucción de la trayectoria que recorrió la barra desde la base del cráneo hasta la parte superior de la cabeza. Después de esta lesión, Phineas Gage no podía hacer planes de futuro a largo plazo, ni actuar según las normas sociales o decidir, en el curso de una acción determinada, sobre las consecuencias ventajosas de ésta (es decir, anticipar consecuencias).

ser consecuencia de una desregulación emocional importante. En este contexto, uno de los aspectos que puede resultar interesante es el análisis de las competencias en el mundo real (dinámica de la vida diaria) que muestran los pacientes que presentan lesiones de la corteza prefrontal ventromedial, competencias como la adecuación de la conducta y las reacciones de los pacientes al contexto social en el que se encuentran, la capacidad de juicio que muestran de las situaciones, su situación laboral y económica, la planificación y la organización de aspectos como el tiempo, etc. En 2006, Anderson et al. pusieron de manifiesto la existencia de una relación entre los deterioros mostrados por los pacientes con lesión de la corteza prefrontal ventromedial en las competencias del mundo real y la presencia de disfunciones de tipo emocional. Sin embargo, estos investigadores no hallaron relación entre las habilidades cognitivas de los individuos y las competencias mostradas en la vida diaria. Estos datos apoyan la importante implicación de la corteza prefrontal ventromedial en el procesamiento de la información emocional. De forma añadida, diferentes evidencias experimentales provenientes de pacientes con lesiones cerebrales sugieren que la corteza prefrontal ventromedial podría constituirse como una interfaz entre las regiones cerebrales implicadas en la regulación de conductas complejas y aquéllas subyacentes a las reacciones emocionales automáticas.

> La corteza prefrontal ventromedial podría ser una región crítica para la adecuación de las reacciones emocionales al contexto social en el que se encuentra el individuo. Esta sesión podría estar implicada en el uso de la información relacionada con las reacciones emocionales para guiar la conducta.

A finales de la década de 1990, el equipo de Antonio Damasio halló que dos pacientes que presentaban lesiones en la corteza prefrontal en edades tempranas de sus vidas mostraban una falta de sensibilidad a las consecuencias probables de su conducta. De igual forma, estos pacientes presentaban un notable deterioro en la capacidad de razonamiento social y moral. Si se comparan estos casos con los deterioros mostrados por los pacientes que, a diferencia de éstos, habían sufrido las lesiones en etapas más tardías de su vida, se encuentran diferencias notables. Los pacientes cuya lesión había tenido lugar en la edad adulta (y no en su infancia temprana) eran capaces de llevar a cabo juicios sociales y morales, a pesar de que eran incapaces de aplicarlos a sus propias vidas. Damasio et al. concluyeron en su trabajo que las personas aprenden a llevar a cabo juicios morales y sociales en los momentos iniciales de su vida, y que dichos juicios se basan en parte de sus reacciones emocionales. Según estos autores, si la lesión de la corteza prefrontal ocurría en edades tempranas del desarrollo, los pacientes eran incapaces de aprender a incorporar sus reacciones emocionales a sus procesos de toma de decisiones. Por el contrario, si la lesión de esta región de la corteza tenía lugar en etapas posteriores, estos pacientes podían llevar a cabo juicios y razonamientos morales y sociales, aunque sin poder aplicarlos a su propia vida (fig. 25-29).

En 2007, Damasio, Adolphs, Tranel y otros investigadores publicaron un trabajo en la prestigiosa revista *Nature* en el que presentaban tres tipos de escenarios hipotéticos a tres grupos de participantes del estudio (tabla 25-2). Los escenarios eran los siguientes:

- Escenarios normales en los que el participante del estudio debía decidir entre aspectos específicos carentes de cualquier implicación moral.
- Escenarios con contenido moral impersonal.
- Escenarios morales personales.

Los tres tipos de participantes del estudio eran los siguientes:

- Individuos sin lesión cerebral.
- Individuos con lesión en la corteza prefrontal ventromedial.
- Individuos con lesión en otras regiones cerebrales (sin afectar a la corteza prefrontal ventromedial).

Estos autores hallaron que los tres grupos de participantes del estudio no diferían cuando se trataba de tomar decisiones sobre los dos primeros escenarios (escenario normal y escenario con contenido moral impersonal), ya que para resolver estas situaciones no resultaba necesario el procesamiento emocional de la información relacionada con la situación. Se trataba de un tipo de toma de decisiones basado en el razonamiento y en la implementación de la utilidad de la elección. Sin embargo, en la tercera de las situaciones (escenario moral personal), el componente emocional era muy importante, y la toma de decisiones no se podía basar exclusivamente en los aspectos racionales. ¿Qué sucedió en el tercer tipo de escenario? Los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal ventromedial mostraron una tendencia más acusada (en comparación con los otros dos grupos) a contestar afirmativamente al dilema moral planteado (p. ej., tirar de

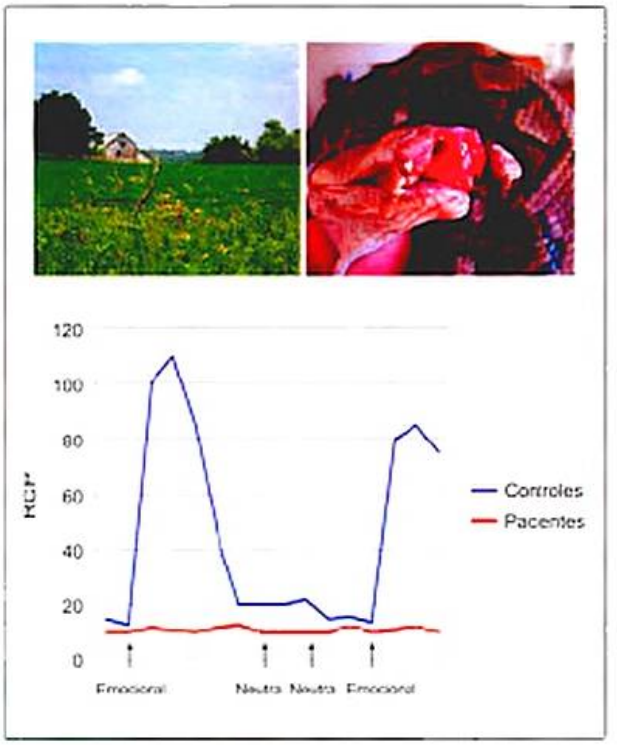


Figura 25-29. Los pacientes con lesiones de la corteza prefrontal ventromedial muestran reducida su actividad neurovegetativa ante imágenes con alto contenido emocional que provocan un aumento de esta en participantes de control. Si se administran imágenes de contenido emocional neutro (como una granja en medio de un prado), los individuos de control muestran una respuesta simpática baja, mientras que si se administran imágenes con alto contenido emocional (como la cabeza de una serpiente con impactantes laceraciones), la respuesta simpática aumenta notablemente. Los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal ventromedial muestran una respuesta simpática baja independientemente del tipo de imagen presentado, como se muestra en la gráfica inferior en relación con la respuesta de conductancia eléctrica de la piel (RCP). Asimismo, la respuesta simpática de los pacientes prefrontales es mínima ante situaciones que pueden generar una alta reactividad simpática en personas sanas. Supóngase que hay dos barajas de cartas. Bajo cada carta hay una cantidad de dinero que la persona puede ganar o perder. En la baraja A puede ganar grandes cantidades de dinero, pero también puede perder mucho dinero. En la baraja B se ganan cantidades menores, pero también se pierde mucho menos dinero. De hecho, si siempre se cogiera de la baraja A, se tendería a perder dinero, y si siempre se cogiera de la baraja B, se tendería a ganar. Después de jugar durante un rato, los jugadores aprenden a que cuando cogen de la baraja A hay grandes posibilidades de perder, mientras que si eligen una carta de la baraja B, a la larga ganarán dinero. Si a una persona sin lesión se le indica que levante una carta de la baraja A, mostrará un gran aumento de la respuesta simpática, en comparación con la que mostrará cuando tenga que elegir una carta de la baraja B, ya que anticipa unas posibles consecuencias negativas (poder perder mucho dinero de una sola vez). Por el contrario, un paciente con lesión en la corteza prefrontal no mostrará esta respuesta simpática anticipatoria cada vez que tenga que elegir de la baraja A.

la telecabina a la persona malherida para salvar al resto). Es como si el conflicto moral de la situación, cargado de alta reactividad emocional, no afectara a su toma de decisiones y se dejasen guiar únicamente por el criterio de utilidad de su elección (matar a una persona moribunda para salvar al resto de personas de la telecabina).

Corteza orbitofrontal

Teniendo presente los trabajos anatómicos presentados anteriormente y para simplificar la clasificación anatómica y funcional de la corteza orbitofrontal con relación al procesamiento de la información emocional, se analizará la implicación de las dos regiones (una lateral, que incluye a la corteza orbitofrontal lateral, y otra medial, que incluye a la corteza prefrontal ventromedial) en diferentes ámbitos del procesamiento emocional.

Extinción del condicionamiento de miedo

Anteriormente se ha analizado la importancia de la amígdala en el condicionamiento de la respuesta del miedo. ¿Qué sucedería si durante una serie de ensayos se aplicara el estímulo condicionado (p. ej., un sonido) sin administrar la descarga? Lo que sucedería es que el estímulo condicionado dejaría de predecir la aparición de un estímulo aversivo para el individuo y, por lo tanto, dejaría de tener utilidad biológica. En estos casos la respuesta condicionada se extingue. No se trata de olvidar una relación que previamente se había establecido, sino de llevar a cabo otro aprendizaje: aprender que el sonido no precede a la descarga eléctrica. Teniendo presente que la memoria previa sobre la asociación entre el estímulo condicionado y la descarga no se borra, la expresión de la respuesta condicionada ha de inhibirse, y para ello, la corteza prefrontal medial desempeña un papel crítico. Diferentes trabajos han mostrado que la estimulación eléctrica de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas. De igual forma, su lesión impide la extinción del condicionamiento. También se ha podido comprobar que durante el proceso de extinción se activan las neuronas en la corteza prefrontal medial (Fig. 25-30).

Agresión

Hasta el momento se ha analizado la implicación del hipotálamo en la agresividad, así como el papel de la testosterona y la serotonina. Diferentes trabajos han mostrado que la estimulación eléctrica de la amígdala puede poner en marcha reacciones emocionales relacionadas con la agresividad. Asimismo, parece ser que la corteza prefrontal podría desempeñar un papel importante en la supresión de dichas reacciones, haciéndole ver al individuo las consecuencias negativas que podrían tener en la interacción para con otras personas.

Hay que tener presente que en el desarrollo ontogenético del sistema nervioso se sigue un curso diferencial para diversas estructuras y regiones corticales. La amígdala madura en etapas tempranas del desarrollo, mientras que la corteza prefrontal lo hace en épocas mucho más tardías. A medida que madura la corteza prefrontal, el individuo empieza a adquirir una serie de competencias relacionadas con la capacidad de inhibición de respuestas no apropiadas, el razonamiento abstracto, el cambio del foco atencional de un estímulo a otro, etc. En 2008, Whittle et al. encontraron en el cerebro de

Tabla 25-2. Escenarios hipotéticos para evaluar el papel de la corteza prefrontal ventromedial en la toma de decisiones con contenido emocional

Ejemplo de escenario sin implicación moral	Ejemplo de escenario con contenido moral impersonal	Ejemplo de escenario moral personal
Decidir si se guardan los cereales en el estante superior o inferior de la cocina, sabiendo que si se hace en el inferior se facilitará el acceso a ellos para todos los miembros de la familia	Estamos tomando una copa en una estación de esquí de los Alpes franceses y oímos que un grupo de esquiadores quiere ir a una parte concreta de la montaña. Al verles partir nos damos cuenta de que bajan una pista en dirección contraria. Si no retroceden en una estación intermedia no podrán llegar a su destino, ya que no contarán con los enlaces necesarios. No llevamos esquís y no podemos ir detrás de ellos. No obstante, vemos una moto de nieve que tiene las llaves puestas. ¿Cogeríamos prestada la moto de nieve (teniendo presente que la sabemos conducir) para avisarlos y evitar que se queden aislados en la montaña?	Estamos dentro de una telecabina en una estación de esquí a 50 m del suelo. Resulta que una de las torres que aguantan las telecabinas cae y nuestra cabina pende de un fino cable de seguridad. La cabina no aguantará el peso de los siete pasajeros hasta que el equipo de rescate llegue. Hay una persona que tras la caída de la torre ha quedado malherida y que difícilmente sobrevivirá, debido a la gravedad de las lesiones que presenta. Si tiramos a esa persona de la telecabina, sabemos que el cable resistirá hasta la llegada del equipo de salvamento. ¿Tiraríamos de la telecabina a la persona malherida sabiendo que le espera una muerte segura?

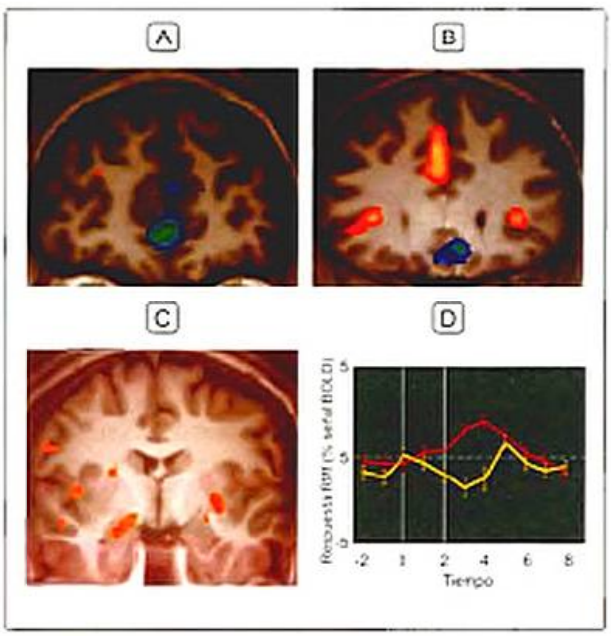


Figura 25-30. En 2004, Phelps et al. hallaron que los aumentos de actividad de la amígdala se relacionaban con la adquisición de una respuesta emocional condicionada, mientras que los aumentos de la actividad de la corteza prefrontal medial correlacionaban con la extinción de la respuesta condicionada. **A** y **B)** Actividad de la corteza prefrontal medial. **A)** Actividad de la circunvolución frontal media. **B)** Actividad de la corteza cingulada anterior dorsal y subgenual. **C)** Activación de la amígdala durante la adquisición del condicionamiento. **D)** Curso medio temporal de la respuesta de la amígdala al estímulo condicionado durante la adquisición (línea roja) y durante el primer día de extinción (línea amarilla). BOLD: señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre; RMf: resonancia magnética funcional.

adolescentes que el volumen de la corteza prefrontal derecha estaba relacionado negativamente con las conductas agresivas, mientras que el volumen de la amígdala lo estaba positivamente. Trabajos llevados a cabo a finales de la década de 1990 sugerían que aumentos en la actividad de la amígdala se relacionaban con la puesta en marcha de emociones negativas (entre ellas, la agresividad), mientras que una disminución en la actividad de la corteza prefrontal se relacionaba con una disminución de la capacidad de la persona para inhibir la actividad de la amígdala, y de esta forma, ejercer un control sobre la puesta en marcha de las reacciones emocionales.

En 1991, Jonathan Demme adaptó la novela del autor estadounidense Thomas Harris en el film que en España se tituló *El silencio de los corderos*. Tanto en la novela como en la película se describe magistralmente el perfil de un asesino frío, calculador y extremadamente racional, lejos de lo que sería un asesino impulsivo y emocional. Anthony Hopkins interpretó con tal realismo al personaje de Hannibal Lecter (un psiquiatra con marcadas tendencias caníbales), que el espectador es capaz de experimentar el miedo sólo con percibir el inexpresivo rostro del doctor Lecter. ¿Podría existir alguna diferencia relacionada con la actividad cerebral que permitiera explicar dos perfiles tan diferenciados de asesinos, uno frío y calculador y otro impulsivo y emocional? Ya se han comentado previamente los trabajos de Shaikh, Siegel et al. sobre la implicación del hipotálamo y de la amígdala en la ira defensiva y la agresión predatoria en gatos. Pero, ¿qué sucede en el ser humano? Para contestar a esta pregunta, Raine et al. (1998) pudieron comprobar la existencia de una disminución de la actividad de la corteza prefrontal y un aumento de la actividad de estructuras subcorticales como la amígdala en asesinos impulsivos y emocionales. Sin embargo, este patrón de actividad cerebral no se daba en asesinos fríos y calculado-

res, como el doctor Hannibal Lecter. Cuatro años más tarde, estos mismos autores hallaron una reducción del volumen de la sustancia blanca de la corteza prefrontal en personas con trastorno antisocial de la personalidad. En esta misma línea, en 2005, Yang et al. encontraron que la reducción del volumen de la sustancia blanca de la corteza prefrontal se relacionaba con una disminución de los recursos cognitivos para manipular y controlar a otras personas y para tomar decisiones en situaciones determinadas. Esto podría explicar por qué algunos asesinos son capaces de controlar su conducta y evitar que las autoridades los atrapen. La gran pantalla continuamente presenta asesinos que muestran este perfil. Se trata de personas meticulosas a la hora de borrar sus rastros y que presentan las habilidades necesarias para tomar decisiones adecuadas en situaciones de riesgo, evitando su detención. Los asesinos de este tipo presentan relativamente intacta la sustancia blanca de la corteza prefrontal (en comparación con los asesinos y los delincuentes más impulsivos y emocionales).

Ya se ha señalado la importancia de la serotonina en la génesis de las conductas agresivas. En concreto, una disminución de la actividad de este tipo de neuronas se ha relacionado con la agresión y la puesta en marcha de conductas de riesgo. Anatómicamente se ha comprobado que la corteza prefrontal recibe importantes proyecciones serotoninérgicas que la activan. Diferentes autores han sugerido el posible mecanismo de acción, de modo que un incremento de la actividad serotoninérgica aumentaría la actividad de la corteza prefrontal, la cual, por su parte, inhibiría la actividad de la amígdala para suprimir las conductas agresivas (Fig. 25-31).

En 2002, New et al. pusieron de manifiesto que sustancias que incrementaban los niveles de serotonina cerebral generaban un aumento de la actividad en la corteza orbitofrontal. No obstante, este aumento de la actividad no se daba en las personas que presentaban una historia previa de conductas agresivas e impulsividad. Dos años más tarde, estos mismos autores mostraron que el tratamiento de un año con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina era capaz de aumentar la actividad de la corteza prefrontal y de reducir la agresividad. En 2005, Frankle et al. encontraron una relación entre el 5-HTT en la corteza prefrontal medial y las conductas agresivas de tipo impulsivo. Concretamente, estos autores pudieron comprobar que las personas que presentaban un historial de conductas agresivas impulsivas tenían un menor nivel de esta proteína en la corteza prefrontal medial.

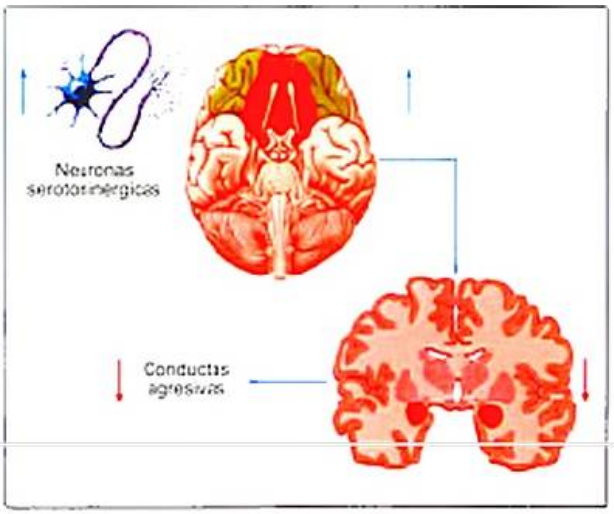


Figura 25-31. Génesis de las conductas agresivas. Diferentes autores han sugerido el posible mecanismo de acción, de modo que un incremento de la actividad serotoninérgica aumentaría la actividad de la corteza prefrontal, la cual, por su parte, inhibiría la actividad de la amígdala para suprimir las conductas agresivas.

Situaciones sociales

Cuando los individuos interactúan con otras personas, necesitan poder llevar a cabo complejos análisis de la situación social en la que se encuentran. En una situación social es necesario ser capaz de reconocer diferentes estímulos en la dinámica del comportamiento de otras personas para que sirvan como guía de la propia conducta. Asimismo, se ha de ser capaz de adecuar las propias reacciones emocionales al contexto en el que uno se está desenvolviendo. Teniendo presentes todos estos aspectos, es lógico pensar que para poder analizar una situación social en todas sus dimensiones es necesario recurrir a otros mecanismos que trascienden un mero procesamiento sensorial de la información. En este tipo de situaciones, se ha de utilizar la experiencia pasada y las expectativas de futuro para llevar a cabo inferencias y diferentes juicios. Todos estos mecanismos no dependen exclusivamente de una región cerebral. No obstante, por los datos que se tienen en la bibliografía hasta el momento, parece que hay cierta asimetría funcional, por cuanto el hemisferio derecho podría ser más importante que el izquierdo. De todas formas, la corteza prefrontal ventromedial podría tener un papel primordial dentro de todo este sistema neural implicado en el análisis de las situaciones sociales. Además, este aspecto iría ligado al papel que desempeña la corteza prefrontal ventromedial en el control de la conducta emocional.

Juicios morales

Tradicionalmente, la formación de juicios morales se ha relacionado con la capacidad consciente y racional de toma de decisiones del individuo (aspecto que se tratará como mayor profusión en el capítulo 27). No obstante, trabajos muy recientes dan un papel vertebral a las emociones. En este contexto, ha surgido una dicotomía en relación con una cuestión que se han planteado muchos científicos: ¿emociones o razón en la formación de los juicios morales?

Supóngase el dilema siguiente. Estamos trabajando en una estación de esquí en los Alpes franceses y resulta que hay un accidente y una de las torres de una telecabina se desploma. La telecabina cuenta con un nuevo sistema de seguridad que permite asegurar las cabinas cuando hay un problema en la tensión del tendido de cables que las sujetan. El problema radica en que hay dos cabinas que han quedado afectadas por la caída de la torre y que sólo podemos asegurar una de ellas. Vemos que una de las cabinas lleva en su interior a siete personas (entre ellas, a dos niños pequeños), mientras que la otra lleva solamente a una persona. ¿Qué cabina aseguraríamos sabiendo a ciencia cierta que no es posible asegurar las dos? Si no

hiciéramos nada, las dos cabinas se estrellarían contra el suelo. La decisión ante el dilema planteado se basa en la aplicación lógica y consciente de la norma que diría que resulta menos negativo que muera una persona a que mueran siete. Ahora imagínese la situación siguiente: que ha caído una de las torres y la cabina que lleva en su interior a siete personas ha salido disparada y ha caído encima de un gran espesor de nieve. Los pasajeros no han sufrido daños, pero la cabina se desplaza a gran velocidad hacia la ladera de la montaña. Si llega a la ladera, las siete personas morirán. La única opción es descolgar una de las cabinas que quedan en su trayectoria para que choque con la cabina que se desplaza por la nieve y la detenga. Tenemos mucha experiencia y se sabe que si lo hiciéramos seguro que la detendríamos, evitando su despeñamiento en el interior del valle. El problema es que la cabina que podemos descolgar lleva en su interior a una persona. Si descolgamos la cabina, la persona que hay dentro de ella tendrá una muerte segura, ya que la altura de caída es muy grande. ¿Descolgaríamos esta cabina para evitar que la cabina que se desplaza por la nieve cayera por la ladera de la montaña? En este caso, debe tomarse una decisión que no es simple y que no obedece de forma directa al uso de la lógica o la razón. Nuestro juicio moral parece estar guiado por las reacciones emocionales. En términos generales, en los dos casos el resultado es el mismo: la vida de una persona por la vida de siete personas. No obstante, en el segundo caso, somos nosotros los que hemos de matar a una persona (que además no se encuentra en peligro) para salvar la vida de siete. En el primer caso, decidimos a quién salvar; en el segundo matamos a una persona para salvar a siete.

En 2001, Greene et al. pusieron de manifiesto que cuando se posiciona a una persona ante un dilema moral como el de este segundo caso, se activan diferentes regiones cerebrales, entre ellas la corteza prefrontal ventromedial.

Las emociones que sobrevienen durante la evaluación moral parecen ser procesadas por diferentes sistemas neurales. En esta línea, por ejemplo, se ha podido comprobar que los dilemas morales personales también generan una activación de la corteza prefrontal dorsolateral por medio de la corteza cingulada anterior. Más adelante se profundizará en el juicio moral, al describir el papel de la corteza prefrontal dorsolateral en el procesamiento de la información emocional.

Enfado

En 1999, Blair et al. pusieron de manifiesto que la actividad de la corteza orbitofrontal del hemisferio derecho aumentaba a medida que aumentaba la intensidad en la expresión de enfado en los rostros que veían los participantes del estudio. Este efecto no se encontró en otras emociones, como la tristeza. Los autores concluyeron que la corteza orbitofrontal podría desempeñar un papel importante en la caracterización y el etiquetaje emocional explícito de los rostros que expresan la emoción de enfado (fig. 25-32).

Flexibilidad y conducta adaptativa

La corteza orbitofrontal desempeña un papel crucial para el cambio de una conducta establecida con relación a la pre-

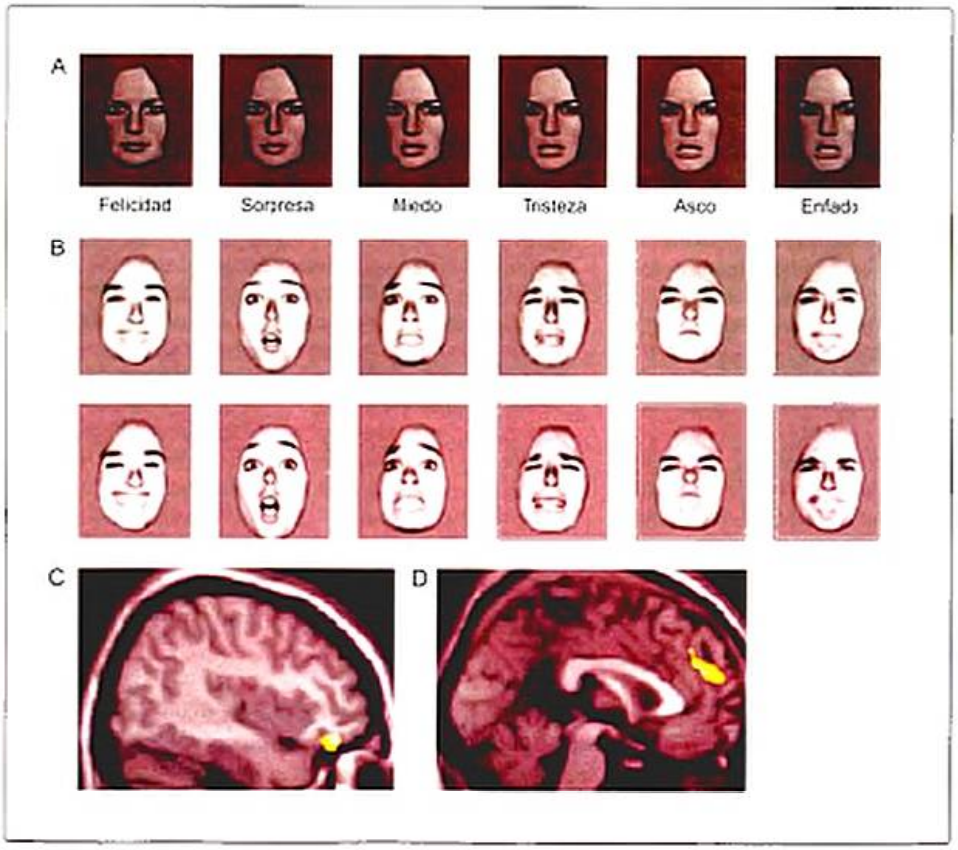


Figura 25-32. **A)** Utilizando un paradigma informático, se manipula una expresión facial neutra, haciendo aumentar en cada rostro un 20 % la intensidad en la expresión de enfado (de izquierda a derecha). **B)** Manipulaciones de un rostro que expresa diferentes emociones. En la fila superior se observa la expresión emocional al 100 % de su intensidad normal, mientras que en la fila inferior se pueden observar las mismas expresiones emocionales pero a un 150 % de su intensidad normal (es decir, exageradas). **C** y **D)** Imágenes de resonancia magnética funcional que muestran una actividad importante de la corteza orbitofrontal derecha.

sencia de acontecimientos inesperados para el individuo. Tradicionalmente, se ha pensado que la corteza orbitofrontal tiene una implicación decisiva en la inhibición de las respuestas en marcha cuando tiene lugar un cambio determinado en el entorno del individuo y éste tiene que responder de otra forma en relación con las nuevas demandas. Asimismo, se ha caracterizado esta área como una región extremadamente flexible de la corteza de aprendizaje asociativo (v. cap. 16). No obstante, recientes evidencias sugieren que la corteza orbitofrontal es esencial para la señalización de las expectativas del resultado y de las consecuencias de la propia conducta. Esta señalización de los resultados esperados podría explicar el papel tan importante del que goza la corteza orbitofrontal en el cambio de la conducta del individuo cuando sobrevienen unas consecuencias inesperadas. Recuérdese el caso de Phineas Gage, que sufrió una lesión extensa en la corteza orbitofrontal y presentaba una conducta errática e inflexible.

Corteza prefrontal dorsolateral

Como se ha visto en el capítulo 16 y se verá en los capítulos 26 y 27, la corteza prefrontal dorsolateral se halla implicada en diferentes funciones cognitivas, como la evaluación y la implementación de estrategias, la memoria de trabajo, la selección de respuesta, la verificación de la información recuperada de la memoria a largo plazo, etc. Por lo que se refiere al procesamiento de la información emocional, la corteza prefrontal dorsolateral podría ser una estructura crítica para iniciar el discernimiento entre factores racionales y factores emocionales a la hora de tomar una decisión sobre la acción que se ha de llevar a cabo (ya que, como se explicará en el cap. 27, esta región cortical resulta de crítica importancia en la toma de decisiones).

Llegados a este punto, resulta necesario cuestionarse si esta región cortical se encuentra más relacionada con el control racional de los aspectos emocionales o participa en un procesamiento emocional más complejo. Algunos autores han sugerido que la corteza prefrontal dorsolateral podría desempeñar un importante papel en los procesos de control racional de las reacciones emocionales. No obstante, en el ámbito de la neuroeconomía y de la cognición social se han publicado diferentes trabajos en los últimos años que parecen cuestionar que el papel de la corteza prefrontal dorsolateral (sobre todo la del hemisferio derecho) se limite únicamente al control cognitivo y racional de las reacciones emocionales. Esto se ha evidenciado ante dilemas sociales de tipo económico, como en el *juego del ultimátum*, en el que se genera un conflicto entre la razón (aceptar una oferta injusta) y la emoción (rechazar una oferta injusta). En este juego, dos participantes interactúan para decidir cómo dividir una suma de dinero que se les entrega. El primer jugador propone cómo dividir la suma entre los dos jugadores y el segundo jugador puede aceptar o rechazar dicha propuesta. Si el segundo jugador rechaza, ninguno de los jugadores recibe nada. Si, por el contrario, el segundo jugador acepta, el dinero se repartirá de acuerdo con la propuesta. Se ha encontrado que la inactivación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) reduce la disposición de las personas a rechazar ofertas injustas, aun siendo capaces de juzgar y categorizar dichas ofertas como tales.

Algunos autores sugieren que la corteza prefrontal dorsolateral derecha podría estar implicada en aportar el peso emocional durante una toma de decisión en un contexto social, de forma que esta región cortical integraría las respuestas emocionales generadas por la evaluación de la información social. Sobre la base de esta idea, Tassy et al. (2011) estudiaron el papel de la corteza prefrontal dorsolateral derecha de frente a varios tipos de situaciones de juicio moral. Los participantes del estudio tenían que llevar a cabo diferentes valoraciones en función del contenido moral de una acción basada en un escenario ficticio y con relación a si la valoración se hacía en primera persona o era impersonal y objetiva:

- Valoración impersonal y objetiva de una acción con contenido moral (p. ej., «¿Cree que es aceptable sacrificar la vida de una persona para salvar a cuatro personas?»).
- Valoración subjetiva y personal de una acción con contenido moral (p. ej., «¿Sacrificaría la vida de una persona para salvar a cuatro personas?»).
- Valoración impersonal y objetiva de una acción sin contenido moral (p. ej., «¿Cree que es aceptable comprarse un ordenador nuevo en lugar de reparar el antiguo teniendo en cuenta que cuesta lo mismo?»).
- Valoración subjetiva y personal de una acción sin contenido moral (p. ej., «¿Se compraría un ordenador nuevo en lugar de reparar el antiguo teniendo en cuenta que cuesta lo mismo?»).

En el estudio se medía la probabilidad del individuo de emitir respuestas utilitarias. En las acciones de contenido moral, se considera que la respuesta es utilitaria si la acción lleva a un beneficio de la mayoría (p. ej., sacrificar la vida de una persona para salvar a cuatro personas), y en las acciones de contenido no moral, si implica la maximización del beneficio sobre las consecuencias (p. ej., si comprar un ordenador nuevo cuesta lo mismo que arreglar el ordenador antiguo –con menores prestaciones que el primero–, la respuesta más apropiada desde el punto de vista de la utilidad sería elegir comprar el ordenador nuevo).

Los autores mostraron que la inactivación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha mediante EMTr (v. pp. 25-26) aumentaba la probabilidad de respuestas utilitarias en situaciones con contenido moral cuando la valoración de la acción era objetiva e impersonal. Cuando la valoración era subjetiva y personal, la inactivación de esta región cortical disminuía la probabilidad de respuestas utilitarias, pero únicamente en situaciones de alto conflicto emocional. Estos resultados sugieren que la corteza prefrontal dorsolateral derecha no sólo participa en los procesos de control cognitivo racional, sino que también se encuentra implicada en la integración de la información emocional generada por la evaluación de la información contextual, lo cual parece ser de crítica importancia para la selección de una respuesta en un juicio moral.

> La corteza prefrontal dorsolateral forma parte del sistema neural encargado de integrar la información emocional generada por el conocimiento de la información contextual que resulta decisiva en la selección de una respuesta en los juicios morales.

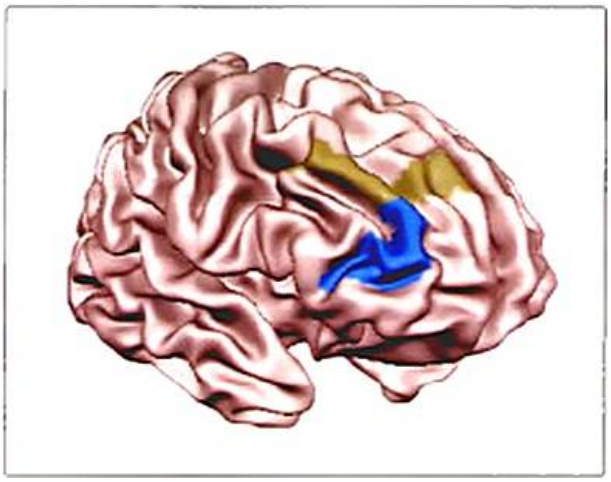


Figura 25-33. Localización de la corteza prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho (áreas 9 -color verde- y 46 -color azul- de Brodmann).

Es necesario tener presente que cuando se juzga una acción como moralmente aceptable o inaceptable, intervienen aspectos muy complejos relacionados con las creencias, las intenciones, y con todo un abanico de razonamientos vinculados al estado mental de la persona. Por este motivo, es lógico pensar que serán diversas las regiones que participen en el juicio moral. Por ejemplo, en 2010 Young et al. mostraron que la inactivación de la unión temporoparietal del hemisferio derecho mediante EMTr reducía el papel de las creencias en la evaluación de una situación con contenido moral. Estos autores mostraron que la inactivación de dicha región provocaba que los participantes del estudio tendieran a juzgar como más moralmente permisible la tentativa de daño hacia otras personas. Este estudio parece demostrar que modificando la actividad de la unión temporoparietal derecha se altera la capacidad para usar los estados mentales en el juicio moral. En los capítulos 26 y 27 se volverá a destacar la importancia de los estados mentales con relación a la cognición social y a la toma de decisiones.

Corteza cingulada anterior

La corteza cingulada, área cortical perteneciente al sistema límbico, recibe proyecciones del resto del sistema límbico y de diversas regiones de la corteza frontal y envía proyecciones a esas mismas regiones. La estimulación eléctrica de la corteza cingulada produce sentimientos emocionales positivos y negativos y su lesión genera una pérdida o disminución de la conducta motora voluntaria (mutismo y acinesia), pudiendo provocar, en casos muy graves, la muerte del paciente. Según algunos investigadores, como el ya citado Antonio Damasio, la corteza cingulada constituye un lugar de confluencia de los procesos atencionales y mnésicos y de los sistemas neurales implicados en las emociones. Hay evidencias experimentales que relacionan el sistema de la toma de decisiones de los lóbulos frontales con su influencia bidireccional sobre la corteza cingulada.

¡ Se cree que la corteza cingulada se constituye como un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria.

La corteza cingulada anterior recibe proyecciones de la corteza orbitofrontal, de la ínsula anterior y de la amígdala, y podría formar parte de un circuito emocional que implicara interacciones entre estas regiones cerebrales. En esta línea, Blair et al. (1999) comprobaron que la actividad de la corteza cingulada anterior derecha aumentaba a medida que aumentaba la intensidad en la expresión de enfado en los rostros que miraban a los participantes del estudio. En 2003, Wicker et al. encontraron que la corteza cingulada anterior se activaba durante el reconocimiento de expresiones faciales de disgusto. A finales de la década de 1990, Lane et al. hallaron que la actividad de la corteza cingulada anterior aumentaba cuando los participantes veían películas o recordaban experiencias emocionales que generaban un incremento del *arousal* emocional.

Como se ha señalado anteriormente, algunas decisiones que las personas toman derivan de un procesamiento racional que se mantiene alejado de las emociones. Sin embargo, otras decisiones están cargadas de un fuerte componente emocional (p. ej., cuando se llevan a cabo juicios morales que implican un importante conflicto personal). En 2004, Greene et al. encontraron que los dilemas morales personales activaban tanto la corteza cingulada anterior como la corteza prefrontal dorsolateral. Teniendo presente que la corteza cingulada anterior se halla ampliamente conectada con la corteza prefrontal dorsolateral, estos autores concluyeron que cuando en una toma de decisiones la utilidad de una decisión entra en conflicto con el componente emocional, se activa la corteza cingulada anterior. La corteza cingulada anterior, por su parte, activa la corteza prefrontal dorsolateral, que inicia un proceso en el que se sopesan los factores racionales y los emocionales, y se toma una decisión sobre la acción que se ha de llevar a término.

Ínsula

De forma añadida a la implicación de la ínsula anterior en la percepción de la confianza a partir del rostro (Fig. 25-25), diferentes estudios de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto que esta región de la corteza resulta esencial para detectar el disgusto en los otros y para experimentar el propio disgusto (Fig. 25-34). De forma añadida, en 2003, Calder et al. encontraron que un paciente con lesión de la ínsula era incapaz de detectar el disgusto. Ese mismo año, Wicker et al. descubrieron que se activaba la misma zona de la ínsula anterior cuando los participantes veían expresiones de disgusto en el rostro de otras personas y cuando olían un estímulo desagradable (estímulo probadamente inductor de una emoción de disgusto en la persona que lo olía).

Para entender las emociones de los otros, quizás sea necesario experimentarlas de alguna forma en uno mismo. Esto explicaría por qué una misma parte de la ínsula anterior se activa cuando se identifica el disgusto en los otros y cuando se

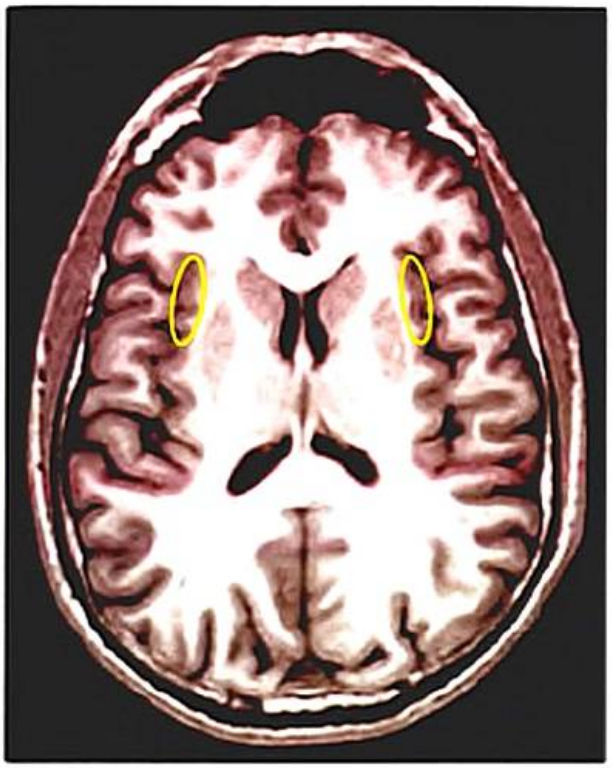


Figura 25-34. Resonancia magnética estructural en la que se muestra la ubicación de la ínsula anterior. Es necesario tener presente que la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior pueden presentar una marcada coactivación en diferentes situaciones relacionadas con el procesamiento cognitivo y con el procesamiento de la información emocional.

experimenta el disgusto de forma directa y personal. En 2007, Thielscher y Pessoa investigaron el procesamiento de la información relacionada con el disgusto. De esta forma, pidieron a un grupo de participantes que presionaran una o dos letras en el teclado de un ordenador para indicar si la expresión emocional que se les había presentado en una pantalla era de miedo o de disgusto. Cuando los participantes veían una expresión facial que mostraba disgusto, la corteza insular y parte de los ganglios basales mostraban un aumento de actividad. Asimismo, cuando los participantes veían una expresión neutra, si apretaban la tecla que indicaba disgusto, también mostraban un aumento de la actividad en dichas regiones.

Recientemente (2009), el equipo de Antonio Damasio ha analizado los correlatos neurales de la admiración y de la compasión. Estos autores, utilizando un paradigma de RMf, expusieron a los participantes de su estudio a diferentes narraciones diseñadas para evocar admiración y compasión en cuatro categorías diferentes: *a)* admiración por una virtud, *b)* admiración por una habilidad, *c)* compasión por un dolor social o psicológico y *d)* compasión por un dolor físico. Estos autores pudieron comprobar que las cuatro emociones generaban actividad en regiones cerebrales implicadas en la representación interoceptiva y en la regulación homeostática (la ínsula anterior, la corteza cingulada anterior, el hipotálamo y el mesencéfalo). Asimismo, mostraron un patrón de actividad en regiones corticales posteromediales (*precuneus*, corteza cingulada posterior y región retrosplenia). Los autores concluyeron que las emociones pertenecientes a las dimensiones social, psicológica y física activaban diferentes redes neurales en relación con los sistemas neurales interoceptivos y exteroceptivos. Estos datos apoyan la idea de que la corteza posteromedial y la ínsula anterior podrían estar implicadas en el procesamiento ligado a emociones sociales con relación a dolor físico frente a dolor psicológico.

Evidencias recientes sugieren que la ínsula anterior podría desempañar un papel crítico en la conciencia. Este tema se desarrollará con mayor profusión en el capítulo 29.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. Learn Mem 1997;4:291-300.

Adolphs R, Russell JA, Tranel D. A role for the human amygdala in recognizing emotional arousal from unpleasant stimuli. Psychol Sci 1999;10:167-71.

Adolphs R, Tranel D. Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. Neuropsychologia 2003;41:1281-9.

Adolphs R, Tranel D, Baron-Cohen S, Amygdala damage impairs recognition of social emotions from facial expressions. J Cogn Neurosci 2002;14:1264-74.

Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. Nat Neurosci 2005;8:512-8.

Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. Nature 1998;393:470-4.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 1994;372:669-72.

Adolphs R, Tranel D, Hamann S et al. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. Neuropsychologia 1999;37:1111-7.

Adolphs R, Tranel D. Impaired recognition of sadness but not happiness following amygdala damage. J Cogn Neurosci 2004;16:453-62.

Adolphs R, Tranel D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. Neuropsychologia 1999;37:1285-92.

Adolphs R, Tranel D. Preferences for visual stimuli following amygdala damage. J Cogn Neurosci 1999;11:610-6.

Anderson AK, Phelps EA. Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. Neuroreport 1998;9:3607-13.

Anderson AK, Phelps EA. Is the human amygdala critical for the subjective experience of emotion? Evidence of intact dispositional affect in patients with amygdala lesions. J Cogn Neurosci 2002;14:709-20.

Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. Nature 2001;411:305-9.

Anderson SW, Barrash J, Bechara A, Tranel D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. J Int Neuropsychol Soc 2006;12(2):224-35.

Atkinson AP, Heberlein AS, Adolphs R. Spared ability to recognise fear from static and moving whole-body cues following bilateral amygdala damage. Neuropsychologia 2007;45:2772-82.

Bechara A, Tranel D, Damasio H et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. Science 1995;269:1115-8.

Blair RJ, Morris JS, Frith CD et al. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. Brain 1999;122:883-93.

Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe. Brain 2006;129:115-27.

Butler T, Pan H, Tuescher O et al. Human fear-related motor neurocircuitry. Neuroscience 2007;150:1-7.

Calder AJ, Keane J, Manly T, Sprengelmeyer R, Scott S, Nimmo-Smith I, Young AW. Facial expression recognition across the adult life span. Neuropsychologia. 2003; 41(2):195-202.

Castle E, Eisenberger NI, Seeman TE, Moons WG, Boggero IA, Grinblatt MS, Taylor SE. Neural and behavioral bases of age differences in perceptions of trust. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(51):20848-52.

Chun MM, Phelps EA. Memory deficits for implicit contextual information in amnesic subjects with hippocampal damage. Nat Neurosci 1999;2:844-7.

Cunningham WA, Johnson MK, Raye CL, et al. Separable neural components in the processing of black and white faces. Psychol Sci 2004;15:806-13.

Cunningham WA, Van Bavel JJ, Johnsen IR. Affective flexibility: evaluative processing goals shape amygdala activity. Psychol Sci 2008;19:152-60.

De Martino B, Kumaran D, Seymour B, Dolan RJ. Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. Science 2006;313:684-7.

Delgado MR, Labouliere CD, Phelps EA. Fear of losing money? Aversive conditioning with secondary reinforcers. Soc Cogn Affect Neurosci 2006;1:250-9.

Delgado MR, Nearing KI, Ledoux JE, Phelps EA. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. Neuron 2008;59:829-38.

D'Esposito M, Cooney JW, Gazzaley A et al. Is the prefrontal cortex necessary for delay task performance? Evidence from lesion and FMRI data. J Int Neuropsychol Soc 2006;12:248-60.

Duvarci S, Nader K, LeDoux JE. De novo mRNA synthesis is required for both consolidation and reconsolidation of fear memories in the amygdala. Learn Mem 2008;15:747-55.

Dzhelyova M, Perrett DI, Jentzsch I. Temporal dynamics of trustworthiness perception. Brain Res. 2012 Jan 30;1435:81-90.

Engell AD, Haxby JV, Todorov A. Implicit trustworthiness decisions: automatic coding of face properties in the human amygdala. J Cogn Neurosci. 2007;19(9):1508-19.

Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. Neurology. 1985; 35(12):1731-41.

Ewbank MP, Barnard PJ, Croucher CJ et al. The amygdala response to images with impact. Soc Cogn Affect Neurosci 2009;4:127-33.

Fanselow MS, LeDoux JE. Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. Neuron 1999;23:229-32.

Feng W, Luo W, Liao Y et al. Human brain responsivity to different intensities of masked fearful eye whites: an ERP study. Brain Res 2009;1286:147-54.

Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Slifstein M, Curry S, Abi-Dargham A, Laruelle M, Siever LJ. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [11C]McN 5652. Am J Psychiatry. 2005; 162(5):915-23.

Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. Nature 1993;365:753-6.

Funayama ES, Grillon C, Davis M, Phelps EA. A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: effects of unilateral temporal lobectomy. J Cogn Neurosci 2001;13:721-9.

Goebel R, Esposito F, Formisano E. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with Brainvoyager QX: from single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. Hum Brain Mapp 2006;27:392-401.

Gosselin N, Peretz I, Johnsen E, Adolphs R. Amygdala damage impairs emotion recognition from music. Neuropsychologia 2007;45:236-44.

Greene JD, Nystrom LE, Engell AD, Darley JM, Cohen JD. The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. Neuron. 2004; 44(2):389-400.

Greene JD, Sommerville RB, Nystrom LE, Darley JM, Cohen JD. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. Science. 2001; 293(5537):2105-8.

Hamann S, Adolphs R. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage. Neuropsychologia 1999;37:1135-41.

Hampton A, Adolphs R, Tyszka JM, O'Doherty J. Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. Neuron 2007;55:545-55.

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. Science 2002;297:400-3.

Hirst W, Phelps EA, Buckner RL, et al. Long-term memory for the terrorist attack of September 11: flashbulb memories, event memories, and the factors that influence their retention. J Exp Psychol Gen 2009;138:161-76.

Isenberg N, Silbersweig D, Engelien A, Emmerich S, Malavade K, Beattie B, Leon AC, Stern E. Linguistic threat activates the human amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(18):10456-9.

Kennedy DP, Gläscher J, Tyszka JM, Adolphs R. Personal space regulation by the human amygdala. Nat Neurosci 2009;12:1226-7.

Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. Neuroimage. 2004; 21(4):1215-23.

Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. Nat Neurosci 2009;12:256-8.

Kirk U, Downar J, Montague PR. Interoception drives increased rational decision-making in meditators playing the ultimatum game. Front Neurosci 2011;5:49.

Knutson B, Bossaerts P. Neural antecedents of financial decisions. J Neurosci. 2007 Aug 1;27(31):8174-7.

Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. Nature. 2007; 446(7138):908-11.

LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC et al. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. Neuron 1998;20:937-45.

LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. J Neurosci 1995;15:6846-55.

LaBar KS, Phelps EA. Arousal-mediated memory consolidation: role of the medial temporal lobe in humans. Psychol Sci 1998;9:490-3.

Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yun LS, Holmes A, Schwartz GE. Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. J Cogn Neurosci. 1998; 10(4):525-35.

Lanuza E, Moncho-Bogani J, Ledoux JE. Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: effects of lesions of the posterior intralaminar thalamus on foot-shock-induced c-Fos expression in

the subdivisions of the lateral amygdala. Neuroscience 2008;155:959–68.

LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. J Neurosci 1990;10:1062–9.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. J Neurosci 1988;8:2517–29.

Levens SM, Phelps EA. Emotion processing effects on interference resolution in working memory. Emotion 2008;8:267–80.

Markgraf CG, Kapp BS. Lesions of the amygdaloid central nucleus block conditioned cardiac arrhythmias in the rabbit receiving digitalis. J Auton Nerv Syst 1991;34:37–45.

Mattavelli G, Andrews TJ, Asghar AU, Towler JR, Young AW. Response of face-selective brain regions to trustworthiness and gender of faces. Neuropsychologia. 2012;50(9):2205–11.

Moll J, de Oliveira-Souza R. Moral judgments, emotions and the utilitarian brain. Trends Cogn Sci 2007;11:319–21.

Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. Biol Psychiatry 2008;63:852–7.

New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, Sprung L, Shaw RB Jr, Koenigsberg H, Platholi J, Silverman J, Siever LJ. Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. Arch Gen Psychiatry. 2002; 59(7):621–9.

Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, et al. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. Neuroimage 2004;23:483–99.

Okubo M, Ishikawa K, Kobayashi A. No trust on the left side: Hemifacial asymmetries for trustworthiness and emotional expressions. Brain Cogn. 2013;82(2):181–6.

Olsson A, Ebert JP, Banaji MR, Phelps EA. The role of social groups in the persistence of learned fear. Science 2005;309:785–7.

Olsson A, Nearing KI, Phelps EA. Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. Soc Cogn Affect Neurosci 2007;2:3–11.

Phelps EA, Cannistraci CJ, Cunningham WA. Intact performance on an indirect measure of race bias following amygdala damage. Neuropsychologia 2003;41:203–8.

Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. Neuron 2004;43:897–905.

Phelps EA, LaBar KS, Anderson AK et al. Specifying the contributions of the human amygdala to emotional memory: a case study. Neurocase 1998;4:527–40.

Phelps EA, LaBar KS, Spencer DD. Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. Brain Cogn 1997;35:85–109.

Phelps EA, Ling S, Carrasco M. Emotion facilitates perception and potentiates the perceptual benefits of attention. Psychol Sci 2006;17:292–9.

Phelps EA, O'Connor KJ, Cunningham WA et al. Performance on indirect measures of race evaluation predicts amygdala activity. J Cogn Neurosci 2000;12:1–10.

Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. Nat Neurosci 2001;4:437–41.

Phillips RG, LeDoux JE. Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. Learn Mem. 1994;1(1):34–44.

Phillips RG, LeDoux JE. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. J Neurosci. 1995;15(7 Pt 2):5308–15.

Prefrontal and amygdala volumes are related to adolescents' affective behaviors during parent-adolescent interactions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(9):3652–7.

Raine A, Meloy JR, Bihrle S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum MS. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. Behav Sci Law. 1998;16(3):319–32.

Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. Biol Psychiatry 2006;60:376–82.

Rhodes RA, Murthy NV, Dresner MA, Selvaraj S, Stavrakakis N, Babar S, Cowen PJ, Grasby PM. Human 5-HT transporter availability predicts amygdala reactivity in vivo. J Neurosci. 2007;27(34):9233–7.

Rogan MT, Stäubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. Nature 1997;390:604–7.

Roiser JP, de Martino B, Tan GC et al. A genetically mediated bias in decision making driven by failure of amygdala control. J Neurosci 2009;29:5985–91.

Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. Neuroimage 2009;45:614–26.

Rule NO, Freeman JB, Moran JM, Gabrieli JD, Adams RB Jr, Ambady N. Voting behavior is reflected in amygdala response across cultures. Soc Cogn Affect Neurosci. 2010;5(2–3):349–55.

Schachter S, Singer JE. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. Psychol Rev 1962;69:379–99.

Schiller D, Cain CK, Curley NG et al. Evidence for recovery of fear following immediate extinction in rats and humans. Learn Mem 2008;15:894–402.

Schiller D, Freeman JB, Mitchell JP et al. A neural mechanism of first impressions. Nat Neurosci 2009;12:508–14.

Schiller D, Levy I, Niv Y et al. From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. J Neurosci 2008;28:11517–25.

Schiller D, Monfils MH, Raio CM et al. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. Nature 2010;463:49–53.

Schoenbaum G, Setlow B, Saddoris MP, Gallagher M. Encoding predictive outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. Neuron 2003;39:855–67.

Sharot T, Delgado MR, Phelps EA. How emotion enhances the feeling of remembering. Nat Neurosci 2004;7:1376–80.

Sharot T, Martorella EA, Delgado MR, Phelps EA. How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:389–94.

Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA. Neural mechanisms mediating optimism bias. Nature 2007;450:102–5.

Sigurdsson T, Doyere V, Cain CK, LeDoux JE. Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. Neuropharmacology 2007;52:215–27.

Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. Emotional perseveration: an update on prefrontal-amygdala interactions in fear extinction. Learn Mem 2004;11:525–35.

Spezio ML, Huang PY, Castelli F, Adolphs R. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. J Neurosci 2007;27:3994–7.

Spezio ML, Rangel A, Alvarez RM, O'Doherty JP, Mattes K, Todorov A, Kim H, Adolphs R. A neural basis for the effect of candidate appearance on election outcomes. Soc Cogn Affect Neurosci. 2008;3(4):344–52. doi: 10.1093/scan/nsn040. Epub 2008 Oct 28.

Stanley DA, Sokol-Hessner P, Faren DS, Perino MT, Delgado MR, Banaji MR, Phelps EA. Race and reputation: perceived racial group trustworthiness influences the neural correlates of trust decisions. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012 Mar 5;367(1589):744–53.

Talmi D, Frith C. Neurobiology: feeling right about doing right. Nature 2007;446:865-6.

Tassy S, Oullier O, Duclos Y et al. Disrupting the right prefrontal cortex alters moral judgement. Soc Cogn Affect Neurosci 2011;7:282-8.

Thoelscher A, Pessoa L. Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear-disgust discrimination. J Neurosci. 2007; 27(11):2908-17.

Todorov A, Mandisodza AN, Goren A, Hall CC. Inferences of competence from faces predict election outcomes. Science. 2005;308 (5728):1623-6.

Tranel D, Gullickson G, Koch M, Adolphs R. Altered experience of emotion following bilateral amygdala damage. Cogn Neuropsychiatry 2006;11:219-32.

Tsuchiya N, Moradi F, Felsen C et al. Intact rapid detection of fearful faces in the absence of the amygdala. Nat Neurosci 2009;12:1224-5.

Vecchiato G, Toppi J, Cincotti F, Astolfi L, De Vico Fallani F, Aloise F, Mattia D, Bocale S, Vernucci F, Babiloni F. Neuropolitics: EEG spectral maps related to a political vote based on the first impression of the candidate's face. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:2902-5.

Whalen PJ, Kagan J, Cook RG et al. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. Science 2004;306:2061.

Whalen PJ, Kapp BS. Contributions of the amygdaloid central nucleus to the modulation of the nictitating membrane reflex in the rabbit. Behav Neurosci 1991;105:141-53.

Whittle S, Yap MB, Yücel M, Fornito A, Simmons JG, Barrett A, Sheeber L, Allen NB.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. Neuron. 2003; 40(3):655-64.

Winston JS, O'Doherty J, Kilner JM, Perrett DI, Dolan RJ. Brain systems for assessing facial attractiveness. Neuropsychologia 2007;45(1):195-206.

Winston JS, Strange BA, O'Doherty J, Dolan RJ. Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces.Nat Neurosci. 2002; 5(3):277-83.

Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihrle S, Lacasse L, Colletti P. Prefrontal white matter in pathological liars. Br J Psychiatry. 2005;187:320-5.

Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. Neuron 2007;56:19-32.

Young L, Camprodon JA, Hauser M et al. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:6753-8.

Revisiones

Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala. Curr Opin Neurobiol 2008;18:1-7.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. J Neurosci 1995;15:5879-91.

Adolphs, R. What does the amygdala contribute to social cognition? Ann NY Acad Sci 2010;1191:42-61.

Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. Trends Neurosci 1998;21:294-9.

Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. Nat Rev Neurosci. 2001;2(5):352-63.

Craig AD. How do you feel –now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci 2009;10:59-70.

Critchley HD, Harrison NA.Visceral influences on brain and behavior. Neuron. 2013;77(4):624-38.

Delgado MR, Olsson A, Phelps EA. Extending animal models of fear conditioning to humans. Biol Psychol 2006;73:39-48.

Fossati P. Neural correlates of emotion processing: from emotional to social brain. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22 Suppl 3: S487-91.

Kim JJ, Jung MW. Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. Neurosci Biobehav Rev 2006;30:188-202.

Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. Prog Neurobiol. 2004; 72(5):341-72.

Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. Nat Rev Neurosci 2004;5:45-54.

LeDoux JE. Emotional memory: in search of systems and synapses. Ann NY Acad Sci 1993;702:149-57.

LeDoux J. The amygdala. Curr Biol 2007;17:R868-74.

LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. Cell Mol Neurobiol 2003;23:727-38.

Medina JF, Repa JC, Mauk MD, LeDoux JE. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. Nat Rev Neurosci 2002;3:122-31.

Murray EA. The amygdala, reward and emotion. Trends Cogn Sci 2007;11:489-97.

Ochsner KN, Phelps E. Social learning of fear. Nat Neurosci 2007;10: 1095-102.

Paré D, Quirk GJ, Ledoux JE. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. J Neurophysiol 2004;92:1-9.

Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for posttraumatic stress and fear disorders. Nat Neurosci. 2013; 16(2): 146-53.

Phelps EA, Anderson AK. Emotional memory: what does the amygdala do? Curr Biol 1997;7:311-4.

Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. Annu Rev Psychol 2006;57:27-53.

Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol 2004;14: 198-202.

Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron 2005;48:175-87.

Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry. Annu Rev Neurosci 2009;32:289-313.

Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. Neuron 2004;44:75-91.

Rushworth MF. Intention, choice, and the medial frontal cortex. Ann NY Acad Sci 2008;1124:181-207.

Siegel A,Victoroff J. Understanding human aggression: New insights from neuroscience. Int J Law Psychiatry 2009;32:209-15.

Libros

Canto Ortiz, JM. Psicología de los grupos. Estructura y procesos. Málaga: Ediciones Aljibe, S.L.; 2009.

Canto Ortiz JM y Montilla Berbel V. Dinámica de grupos y autoconciencia emocional. Málaga: Ediciones Aljibe, S.L.; 2009.

LeDoux JE, Phelps EA. Emotion networks in the brain. En: Lewis M, Haviland-Jones J, eds. Handbook of emotion. 2ª ed. Nueva York: Guilford Press; 2000.

Phelps EA. The human amygdala and awareness: interactions between emotion and cognition. En: Gazzaniga MS, ed. The Cognitive Neurosciences, 3ª ed. Cambridge: MIT Press; 2004.

Purves D, Brannon EM, Cabeza R et al. Emotional influences on cognitive functions. En: Purves D, Brannon EM, Cabeza R et al., eds. Principles of cognitive neuroscience. 1ª ed. Sunderland: Sinauer; 2008.

Cognición social

26

S. Carmona Cañabate

Resumen conceptual

- ✓ Los seres humanos son seres altamente sociales. Está en su naturaleza crear afiliaciones, buscar pareja, formar una familia y vivir en comunidad. La supervivencia y el bienestar dependen de manera crítica de las interacciones sociales y de la habilidad de crear vínculos estables con otras personas. Sin embargo, la vida en sociedad también supone una serie de retos para una persona. Uno de estos retos es la necesidad de descifrar qué piensan y cómo se sienten sus congéneres.
- ✓ Durante la primera parte del capítulo se expondrá el impacto que ha tenido la vida en sociedad para el desarrollo y el éxito de la especie humana. A continuación se reflexionará acerca de qué es lo que realmente nos hace humanos. Seguidamente, se comentará la especificidad que muestran determinadas partes del cerebro en el procesamiento de estímulos sociales. Se analizará luego uno de los retos que conlleva vivir en sociedad y que, por consiguiente, ha impulsado el desarrollo cerebral: el reto de decodificar la mente de otras personas. A lo largo de ese análisis se desglosarán los diversos mecanismos que utilizan los seres humanos para descifrar el contenido mental de otras personas y se describirán las bases neuronales de dichos mecanismos. En concreto, se hablará de la formación de primeras impresiones, de la teoría de la mente, de la empatía y de las neuronas espejo. Por último, se verá cómo determinados compuestos químicos (en particular, la testosterona, la oxitocina y la vasopresina) modulan diferentes aspectos de la cognición social.
- ✓ Con este capítulo se pretende destacar la importancia de la vida en sociedad en el desarrollo cerebral de la especie humana, explicar los mecanismos psicológicos que ayudan a inferir el contenido mental de otras personas y exponer las bases neuroanatómicas que sustentan dichos procesos. En particular, el lector, tras leer el capítulo, deberá estar familiarizado con los diferentes mecanismos psicológicos que los seres humanos utilizan para descifrar cómo son, qué piensan o qué sienten los demás, saber diferenciarlos y relacionarlos con patrones de actividad cerebral específicos.

Objetivos de aprendizaje

- Destacar la importancia de la vida en sociedad en el desarrollo cerebral de la especie humana.
- Reflexionar acerca de la importancia de otros seres humanos en nuestro desarrollo como personas.
- Destacar la especificidad que muestra el cerebro para el procesamiento de estímulos sociales.
- Presentar los diferentes procesos psicológicos que los seres humanos utilizan para inferir el contenido mental de otras personas.
- Describir en qué consiste la formación de primeras impresiones y presentar las regiones cerebrales implicadas en este proceso.
- Describir en qué consiste la teoría de la mente y presentar las regiones cerebrales implicadas en este proceso.
- Describir en qué consiste la empatía y presentar las regiones cerebrales implicadas en este proceso.
- Describir qué son las neuronas espejo y señalar en qué regiones cerebrales han sido localizadas.
- Exponer los aspectos comunes y diferenciales entre formación de impresiones, teoría de la mente, empatía y neuronas espejo.
- Exponer los estudios recientes que implican a la oxitocina, la vasopresina y la testosterona en la cognición social.

SOCIEDAD Y EVOLUCIÓN CEREBRAL

Tal como hemos visto en el capítulo 3, ciertas partes del cerebro, en especial regiones de la neocorteza, se encuentran mucho más desarrolladas en la especie humana en comparación con otras especies.

> La neocorteza es la parte de la corteza cerebral más reciente desde el punto de vista evolutivo.

Algunos investigadores defienden que los procesos que han impulsado el desarrollo de la neocorteza están relacionados con la necesidad de hacer frente al medio físico, por ejemplo, crear herramientas que permitan alcanzar determinados alimentos u obtener pieles que ayuden a resguardarse del frío (inteligencia ecológica). Otros defienden que uno de los factores principales que ha guiado la evolución del hombre es la vida en sociedad y la consecuente necesidad de manejar relaciones sociales cada vez más complejas (Recuadro 26-1). Este apartado se centra en esta última orientación, que recibe el nombre de *hipótesis del cerebro social*.

La hipótesis del cerebro social fue propuesta por el antropólogo británico Robin Dunbar tras estudiar la conducta de 38 especies diferentes de primates (simios y prosimios) y observar que aquellas especies que viven en grupos sociales más extensos y complejos muestran un desarrollo cerebral más avanzado, es decir, un mayor porcentaje de neocorteza cerebral. Pero, ¿cuál es la razón por la que la vida en sociedad puede impulsar el desarrollo cerebral?

> Estudios recientes en una especie de simios conocidos como babuinos de sabana (*Papio cynocephalus*) demuestran que la supervivencia de las crías está positivamente asociada con el número de relaciones cercanas de la madre. Los mecanismos que subyacen a esta asociación son aún desconocidos, pero parece ser que están relacionados con la facilitación de alimento y la proporción de cuidado cuando las condiciones de la cría o de la madre no son óptimas. Estudios en otras especies, incluyendo seres humanos, también demuestran el factor protector que ejercen las relaciones sociales tanto en la supervivencia del individuo como en el bienestar de éste.

Según la hipótesis del cerebro social, la vida en sociedad ofrece una serie de ventajas, por ejemplo, facilita la búsqueda de recursos así como la protección ante determinados peligros. No obstante, los individuos que viven en grupos sociales estables se enfrentan a unas demandas a las que no se enfrentan los individuos que viven solos o en agregaciones no estables. Para mantener la cohesión del grupo, sus miembros deben, por ejemplo, ser capaces de coordinarse entre ellos, de someter el interés individual al interés colectivo o de inferir los pensamientos y emociones de los otros miembros del grupo. Como especie, el ser humano ha ido desarrollando diferentes mecanismos que le permiten afrontar estas demandas. Obviamente, los nuevos mecanismos han ido de la mano de cambios en la estructura y la función del cerebro. En concreto, parece ser que el proceso de adaptación ha favorecido el desarrollo de determinadas partes de la neocorteza, como la región prefrontal medial o la unión temporoparietal, regiones que desempeñan un papel clave en la cognición social, como se analizará más adelante.

> Según la hipótesis del cerebro social, vivir en sociedad es un mecanismo adaptativo que ha favorecido la evolución cerebral del ser humano y ha determinado su éxito como especie. Sin embargo, la vida en sociedad también crea unas demandas específicas que han impulsado el desarrollo del cerebro.

Recuadro 26-1. Cerebro y conducta social en diferentes primates

- El cerebro de los macacos pesa alrededor de 100 g. En comparación con el cerebro de otros mamíferos, la corteza cerebral del macaco muestra pliegues que indican la necesidad de encajar un gran número de neuronas corticales en un espacio craneal reducido. Los macacos, comparados con otros mamíferos inferiores, son una especie muy social. Viven en grupos jerárquicos y son capaces de producir y deducir gran parte de la información social mediante expresiones faciales, gestos y sonidos. Estos animales pueden, por ejemplo, expresar e identificar en sus semejantes emociones básicas como sorpresa, enfado o miedo.
- Si se compara el cerebro de un macaco con el de un chimpancé, se observará que el de este último pesa aproximadamente cuatro veces más y presenta un mayor número de pliegues, o lo que es lo mismo, un mayor número de células corticales. La conducta social del chimpancé es muy compleja, pueden hacer guerras y también declarar la paz, o incluso crear coaliciones para atacar a un líder que quieren desbancar. Estos simios superiores también muestran precursores de emociones sociales, como la culpa o la vergüenza.
- ¿Cómo es el cerebro de un *Homo sapiens*? El cerebro humano pesa alrededor de unos 1.400 g, su corteza está extremadamente plegada y contiene el doble de células corticales que la corteza de un chimpancé. La conducta social humana es, como se sabe, extremadamente compleja. Los seres humanos tienen leyes y conducta moral, sienten celos, envidias, admiraciones, etc. Las normas sociales guían su conducta por encima de los instintos básicos.

¿QUÉ NOS HACE HUMANOS?

Ciertamente, el comportamiento social del hombre es la diferencia más evidente entre *Homo sapiens* y sus parientes los simios: los seres humanos se comunican unos con otros de manera cualitativamente diferente a la de los otros animales; la especie humana ha creado instituciones sociales, reglas morales, cultura, etc. Los hombres cooperan y se ayudan entre sí, en una escala mucho mayor que la que puede observarse en otros animales.

Suele pensarse que lo que diferencia al hombre de otros animales son sus elevadas habilidades cognitivas, pero lo

cierto es que la inteligencia y el pensamiento no están separados de la sociedad, sino todo lo contrario. La vida en sociedad ha empujado al hombre a pulir su habilidad para conectar unas mentes con otras, para imitar, comprender intenciones e intercambiar información. Estas habilidades hacen única a la especie humana, ya que le permiten, por ejemplo, crear una cultura de carácter acumulativo. Es decir, es gracias a la existencia de cultura, a la existencia de otras personas, que puede almacenarse y transmitirse una enorme cantidad de conocimiento. A diferencia de muchas otras especies, los seres humanos no tienen que partir de cero para enfrentarse a las demandas del medio. Afortunadamente, nuestro aprendizaje parte de los conocimientos almacenados por nuestros antecesores. Esto ha permitido, por ejemplo, que un hallazgo repentino por un miembro del grupo no desaparezca, sino que se propague rápidamente de manera poblacional y generacional.

> Si nuestra cultura no fuese acumulativa, es decir, si no hubiese otras personas que nos transmitiesen el conocimiento almacenado a lo largo de los años, ¿seríamos capaces de crear el mundo en el que vivimos?, ¿un mundo en el que existen edificios, ordenadores, estaciones espaciales, Internet, y un largo etcétera?

Dejando de lado las diferentes hipótesis acerca de la implicación de los aspectos sociales en el desarrollo cerebral del ser humano y su «éxito» como especie, se sabe a ciencia cierta la importancia que tienen los otros seres humanos en el desarrollo individual. Como se ha mencionado en el capítulo 25, la especie humana muestra una fuerte tendencia a la agrupación. Los hombres dedican gran parte de su tiempo a satisfacer sus necesidades psicosociales, relacionándose los unos con los otros. A diferencia de otros animales, los seres humanos no nacen siendo autosuficientes, sino que necesitan del cuidado de un adulto para sobrevivir. Un bebé recién nacido sin nadie que lo alimente o le dé calor muy probablemente morirá en cuestión de horas. Pero, ¿qué ocurre si no es así? ¿Qué ocurre si un niño de unos pocos años de edad es abandonado y consigue subsistir sin la ayuda de sus congéneres?

Por desgracia, no es necesario conjeturar acerca de lo que ocurriría, ya que la historia ha proporcionado diversos casos que ejemplifican esta cuestión. Se trata de los casos conocidos como *niños salvajes* (Recuadro 26-2) (v. Material web. Animaciones y videos. Documental sobre niños salvajes del *National Geographic*): niños que desde muy pequeños fueron abandonados y tuvieron que crecer en la ausencia de otros seres humanos. Niños que nacieron con un cerebro humano, igual al de cualquier persona, pero que, debido a la ausencia de otros seres humanos durante períodos clave del desarrollo, presentan alteraciones graves y persistentes que los llevan a comportarse de manera más parecida a animales salvajes que a seres humanos.

Estos niños criados en ausencia de interacciones sociales nos hacen replantear la cuestión de qué es lo que realmente nos hace humanos. Sin duda, la materia prima con la que el ser humano nace (un cerebro con unas características anatómicas y funcionales determinadas) es imprescindible, pero no es suficiente. Al nacer, el cerebro humano es extremadamente plástico, capaz de absorber aquello que ocurre a su alrededor y cambiar su estructura y su función para adaptarse mejor a las condiciones ambientales. La noción de ser humano necesita de la presencia de otras personas, de una sociedad, de una cultura que dé forma al cerebro hasta convertirlo en lo que es: un cerebro humano. Sin la presencia de otras personas que le transmitan lo aprendido a lo largo de los años, una persona nunca aprendería a hablar, a escribir y, probablemente, ni siquiera a utilizar la rueda o a crear fuego. Es gracias a los demás seres humanos que somos lo que somos y sabemos lo que sabemos.

Recuadro 26-2. Niños salvajes: el caso de Oxana Malaya

Oxana Malaya nació en Ucrania en noviembre de 1983. Sus padres eran alcohólicos y, una noche, demasiado borrachos para poder cuidar de ella, la dejaron a la intemperie. En busca de calor, la niña de 3 años se resguardó en una caseta de perros.

Durante 6 años, Oxana Malaya pasó su vida bajo el único cuidado de los perros callejeros con los que vivía. Se alimentaba de restos de carne cruda que los animales le traían o bien rebuscaba en la basura en busca de alimento. Un vecino, alarmado por la situación llamó a la policía. Cuando las autoridades llegaron descubrieron que la niña se comportaba más como un animal salvaje que como un ser humano: no hablaba, corría a cuatro patas, jadeaba con la lengua fuera, mostraba sus dientes y ladraba. Su comportamiento era igual al de los perros con los que había estado viviendo.

Lamentablemente, el caso de Oxana se ha repetido varias veces a lo largo de la historia.

> El ser humano no es el único animal con capacidad de cultura, pero sí con habilidades cognitivas específicas que permiten la acumulación y la inmediata distribución de los conocimientos que adquiere cada uno de los individuos.

ESPECIFICIDAD DE LA COGNICIÓN SOCIAL

Como se ha señalado, la vida en sociedad implica una serie de demandas que, presumiblemente, han impulsado el desarrollo cerebral creando módulos específicos dedicados a la percepción y a la cognición de estímulos sociales. Como menciona Ralf Adolphs (2001), «existen ciertos procesos mentales que parecen estar diseñados y especializados en la percepción de estímulos socialmente relevantes y en la guía de nuestro comportamiento social». Un incipiente campo de estudio, conocido como neurociencia social (Recuadro 26-3), se ha dedicado, entre otros, al estudio de estos procesos. Las investigaciones realizadas en este campo apuntan a la existencia de determinadas regiones cerebrales que se activan preferentemente cuando el contenido del procesamiento mental es de tipo social.

Las personas tienen características especiales que no tienen el resto de los objetos que las rodean; por ello, los proce-

Recuadro 26-3. Neurociencia social

La ciencia que estudia la relación entre los aspectos biológicos y los sociales recibe el nombre de neurociencia social. Se trata de un campo interdisciplinario relativamente nuevo que toma elementos de diversos campos (biología, neurociencia, psicología, sociología o antropología) y que utiliza técnicas típicas de la neurociencia –como la resonancia magnética (RM) o la estimulación magnética transcraneal (EMT)– para investigar cómo los aspectos biológicos influyen en las relaciones sociales y cómo las relaciones sociales modulan las funciones biológicas. Aunque las bases de la neurociencia social se han ido forjando poco a poco durante más de un siglo, el término neurociencia social aparece por primera vez en un artículo escrito por John Cacioppo y Gary Berntson publicado en *American Psychologist* en 1992. En este artículo, los autores parten de la concepción del ser humano como un ser biopsicosocial y remarcan la necesidad de partir de un enfoque multifactorial para entender la complejidad de la mente humana, un enfoque en el que se conjuguen e integren los conocimientos biológicos, psicológicos y sociales que conforman al ser humano.

sos mentales que una persona pone en marcha para entender a otras personas son diferentes a los procesos que utiliza para entender el mundo en general. La conducta de los seres humanos, a diferencia de la de los objetos inanimados, está regida por pensamientos, sentimientos y motivaciones. Si al caminar por la calle una pelota se acerca rodando hacia una persona, ésta entenderá que ese movimiento está gobernado por fuerzas externas (el viento, la pendiente de la calle, o quizás la patada de algún niño); sin embargo, si es otra persona la que se acerca, automáticamente se interpretará que lo hace con alguna intención (pedir dinero o tal vez preguntar por la parada de metro).

Estos estados mentales no pueden observarse directamente. Las creencias y los deseos son entidades abstractas e invisibles y, por lo tanto, requieren de unas habilidades mentales específicas. Es decir, al pensar en objetos normalmente es suficiente con la información que proporcionan los sentidos; sin embargo, al pensar en personas, la información externa aporta sólo una pequeña fracción de lo que es realmente importante. Imagine el lector que está hablando con una persona y que ésta, en un momento dado, mira el reloj. Sin duda, uno podrá quedarse con la información externa «Laura ha mirado el reloj», pero lo realmente útil sería ir más allá, entender el interior de esa persona y plantearse cuáles son los pensamientos, sentimientos y motivaciones que se esconden tras ese acto: «tiene curiosidad por saber qué hora es», «llega tarde» o «la estoy aburriendo inmensamente».

A primera vista, las habilidades mentales que se requieren para una interacción social exitosa parecen similares a aquellas requeridas por otros aspectos cotidianos no sociales. Hasta hace relativamente poco los investigadores se habían dejado llevar por estas similitudes aparentes defendiendo la existencia de procesos generales que se utilizan de manera común tanto cuando el contenido del proceso es social como cuando no lo es.

> Estudios de resonancia magnética funcional (RMf) indican que, si se presentan adjetivos como «curioso» o «divertido» inmediatamente después de haber presentado el nombre «Juan», se activan una serie de regiones que no se activan cuando estos adjetivos van seguidos de la palabra «pijama». Este y otros estudios demuestran que se llevan a cabo diferentes procesos mentales, se activan diferentes partes del cerebro en función de que el contenido del pensamiento sea o no social.

La incorporación de las técnicas de neuroimagen al estudio de los aspectos sociales proporcionó a la comunidad científica una nueva manera de aproximarse a esta cuestión. Si la cognición social recae en las mismas operaciones mentales que otras formas de cognición, es esperable observar una base cerebral común asociada tanto al pensamiento social como al pensamiento no social. Es decir, al inferir acerca del contenido mental de otra persona deberían reclutarse regiones cerebrales implicadas generalmente en procesos de inferencia y razonamiento de objetos no sociales. Los resultados derivados de estudios de neuroimagen demuestran que esto no es así. Las regiones cerebrales activadas durante procesos de inferencia sobre el estado mental de otra persona son diferentes a las regiones cerebrales activadas durante procesos de inferencia acerca de las características del mundo físico. Lo mismo ocurre con procesos como la memoria episódica o la categorización (v. cap. 16). Estas regiones típicamente activadas durante tareas de cognición social incluyen, por ejemplo, la corteza temporal medial, la unión temporoparietal o la corteza cingulada posterior (v. más adelante). Es más, incluso aspectos tan básicos como los perceptivos producen patrones de actividad diferentes en función de que el contenido perceptivo sea o no social. Por ejemplo, la identificación de caras recae en regiones cerebrales (como la circunvolución fusiforme derecha) que son distintas a aquellas que sustentan la identificación de otros objetos complejos. Del mismo modo, la detección de movimiento biológico recluta regiones cerebrales (como el surco temporal superior) que son diferentes a aquellas implicadas en la detección de otras formas de movimiento. Todo esto parece indicar que los aspectos sociales no utilizan los mismos mecanismos cerebrales, a pesar de que los procesos parezcan epifenomenológicamente similares.

> La manera en que el ser humano se aproxima a la información difiere en función de que la interacción sea con entes animados o inanimados, y esto se ve reflejado claramente en la actividad cerebral. Existe un conjunto de regiones cerebrales que se ponen en marcha de manera más prominente cuando se piensa en personas que cuando se piensa en objetos inanimados.

DESCODIFICACIÓN DEL CONTENIDO MENTAL DE OTRAS PERSONAS

Suponga el lector que está en un bar tomando algo y alguien se acerca a hablar con él. En unos pocos segundos su

cerebro se formará una primera impresión acerca de cómo es esa persona. Esta primera impresión estará basada en su aspecto físico, su expresión facial, el lenguaje con el que se dirige, etc. A medida que la persona en cuestión vaya hablando, el cerebro del lector rápidamente intentará descifrar qué debe estar pensando y cómo se siente. Lo más curioso es que lo hará por defecto, de manera automática, sin ningún esfuerzo. A su vez, muy probablemente, esta otra persona esté intentando descifrar qué ocurre dentro de la mente de su interlocutor: ¿cómo es?, ¿qué piensa?, ¿cómo se siente? Pero curiosamente, ninguna de estas cuestiones puede responderse de forma objetiva. No es cómo preguntar de qué color es la camiseta que lleva; ninguna de las dos personas puede ver lo que está ocurriendo en la mente de la otra, pero, aun así, cada una atribuye a la otra rasgos, estados mentales y sentimientos de manera automática.

¿De qué manera las personas entienden a otras personas?, ¿cómo es capaz el cerebro de atribuir rasgos de personalidad, estados mentales o sentimientos que la persona no es capaz de percibir directamente a través de los sentidos? Lo cierto es que a pesar de que no pueden percibirse directamente, sí pueden inferirse a través de los sentidos. Mediante la audición, la visión, el tacto y el olfato, los seres humanos hacen uso de la percepción para extraer información, a menudo en unos pocos segundos, de las señales que les ofrecen sus congéneres (v. cap. 9).

¡ El primero y más importante paso en la navegación por el universo social es la percepción y reconocimiento de las señales que están presentes en un entorno social. La percepción social puede entenderse como la capacidad humana de dar sentido a las personas y a las interacciones sociales a partir de datos sensoriales.

Los seres humanos son expertos en generar y percibir lo que se ha denominado *señales sociales*, es decir, lenguaje verbal y no verbal que manifiesta el estado de ánimo o las intenciones de uno frente a los demás. Este lenguaje social ha evolucionado a lo largo de la historia filogenética para facilitar la comunicación entre individuos. El éxito del ser humano en cuanto a su vida en sociedad se debe a su capacidad para descifrar y gestionar estos signos y las intenciones que muestran o esconden los demás, y hacerlo de manera rápida, y en general, precisa. Este lenguaje incluye la combinación de complejos patrones de expresiones faciales, gestos, posturas corporales o modelos dinámicos de voz, entre otros.

Una vez que se perciben y se reconocen las señales sociales que están presentes en el entorno social, ¿qué otros procesos mentales se llevarán a cabo para entender de forma más profunda lo que ocurre en la mente de otros seres humanos? A continuación se abordarán los cuatro conceptos más estudiados por la neurociencia social para elucidar cómo las personas entienden a otras personas. Estos conceptos son la formación de la primera impresión, la teoría de la mente, la empatía y las neuronas espejo. Como se verá, a menudo algunos de estos conceptos se han utilizado como sinónimos, pero lo cierto es que existen importantes diferencias entre ellos.

Formación de la primera impresión

Las primeras impresiones se consideran algo muy importante. Es muy común oír a la gente hablar acerca de la importancia de causar una buena primera impresión. Cuando uno conoce a alguien, es consciente de que esta persona elaborará teorías acerca de cómo es uno, teorías que muy probablemente moldearán las interacciones futuras.

› En una primera cita con una pareja potencial o la primera vez que nos encontramos con un futuro jefe, sabemos que le estamos enviado señales que la persona analizará para formarse una primera impresión, una teoría de cómo somos que, muy probablemente, condicionará la posibilidad de obtener lo que esperamos de ella.

A partir de nuestro aspecto físico y nuestra conducta verbal y no verbal estamos enviando señales sociales que el receptor utilizará para formarse una idea sobre nuestra personalidad. Pero, ¿qué son exactamente y cómo se forman estas primeras impresiones? Antes de responder a esta pregunta se invita al lector a realizar los ejercicios que se proponen en la figura 26-1.

¡ La creación de la primera impresión es una atribución rápida e inconsciente de rasgos estables de personalidad a partir de pequeños elementos de información sensorial ambiguos y en principio no relacionadas de manera lógica con las atribuciones realizadas. Toda persona realiza constantemente este proceso en la vida real: a los pocos segundos de encontrarse con alguien, sin ni siquiera hablar con él, ya se hace una teoría del perfil de personalidad del otro. Se trata de teorías que a primera vista son totalmente irracionales, que pueden o no ser correctas pero, que sin duda, guiarán la conducta posterior con esa persona, a menos que uno sea capaz de identificarlas y contrarrestar su efecto.

La primera impresión gestiona, fundamentalmente, información visual y, en especial, información visual facial (procesada principalmente en la circunvolución fusiforme derecha), ya que la cara es el escenario más crucial de las señales sociales, puesto que es capaz de transmitir una gran cantidad de información socialmente relevante. Sin embargo, como se ha visto en el ejemplo anterior, la expresión facial no es necesaria para la formación de primeras impresiones. Uno puede hacerse una idea de cómo es una persona determinada a partir de fragmentos de información tan tangenciales como la posición corporal, la manera de caminar o el tono de voz.

› Si nos presentan a alguien que físicamente se parece a un familiar u otro conocido, automáticamente le atribuiremos los rasgos de ese familiar o conocido. Si la persona en cuestión tiene la suerte de parecerse a alguien que nos cae bien, tiene mucho ganado, pero si nos recuerda a alguien que nos cae mal, le va a costar desmarcarse del etiquetado y ganarse nuestra confianza.

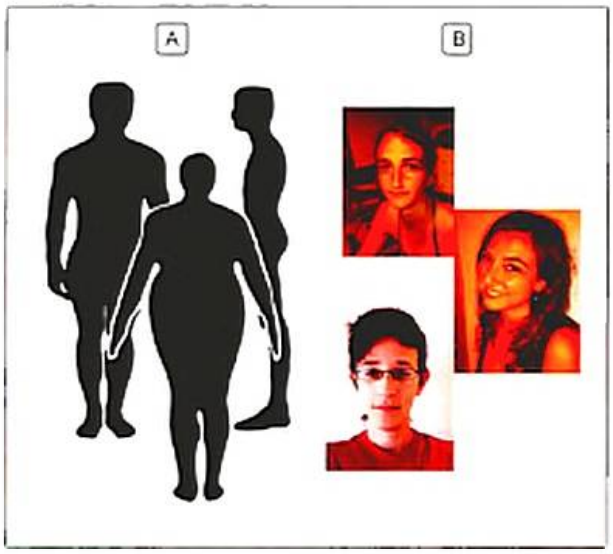


Figura 26-1. ¿Quién es quién? El objetivo de presentar este ejercicio es el de demostrar la tendencia a formarnos impresiones de otras personas, es decir, a crear teorías acerca de la personalidad de otra persona a partir de elementos ínfimos de información sensorial. Cognitivamente uno puede ser consciente de la irracionalidad de algunas de estas teorías e intentar evitarlas, pero para este ejercicio en concreto, es importante dejarse llevar por la tendencia natural a atribuir características mentales a partir de elementos sensoriales. **A)** Siluetas y personalidad: supóngase que estas tres siluetas pertenecen a tres amigos llamados Pablo, Héctor y Simón. Pablo es anticuado, débil, conservador, bondadoso, simpático, agradable, dependiente de los demás y confiado. Héctor es audaz, valiente, maduro y seguro de sí mismo. Simón es ambicioso, suspicaz, tenso, nervioso, obstinado, pesimista y callado. ¿Podría identificar a quién pertenece cada una a las siluetas? **B)** Retratos y profesiones: supóngase, en este caso, que las tres fotografías pertenecen a Sonia, Marta y Teresa. Sonia trabaja como dependienta en una tienda de ropa, Marta es química y Teresa es profesora de primaria. Simplemente observando cada una de las fotografías, ¿tiene una teoría de quién es quién?

¿Por qué hace esto el cerebro? ¿Por qué lleva a la persona a realizar juicios tan irracionales como los que se acaban de ver? En realidad se trata de un mecanismo muy útil. Una de las misiones principales del cerebro es guiar la conducta a partir de la información disponible. Cuando no se dispone de ningún tipo de información certera acerca de la personalidad de otra persona, el cerebro escanea el ambiente de manera rápida y pormenorizada, en busca de cualquier elemento, por muy breve o arbitrario que sea, que proporcione una pista para prever qué pasará y poder actuar en consecuencia.

El cerebro debe velar por la supervivencia y el bienestar de la persona, no puede dejarla desprotegida ante algo tan relevante y ambivalente como otro ser humano. Debe prever lo que pueda pasar y preparar a la persona para ello. La formación de primeras impresiones incluye, por lo tanto, un proceso básico de señalización, de marcaje emocional. En cuestión de segundos el cerebro catalogará a las personas como positivas (inciten a acercarse) o negativas (inciten a alejarse).

Es curioso cómo a partir de poca información uno se forma impresiones completas sobre otras personas. ¿Cómo somos capaces de hacer esto? ¿Cómo somos capaces de atribuir algo tan complejo y abstracto como rasgos de personalidad a partir de información tan simple y arbitraria como, por ejemplo, una silueta o una fotografía? Uno de los alimentos principales de la formación de impresiones es la memoria autobiográfica, la experiencia previa con diferentes ejemplares de personas. A lo largo de su vida muy probablemente una persona ha interactuado con multitud de profesoras, dependientas o químicas. La suma de experiencias vividas, directa o indirectamente, con cada una de estas personas dará lugar a la formación de prototipos: modelos que condensan cómo debe ser físicamente y psicológicamente una profesora, una camarera o una dependienta, por ejemplo. Basándose en estos prototipos, la persona catalogará a los nuevos ejemplares a partir de su similitud con ellos y les atribuirá las cualidades más comúnmente asociadas con el prototipo o los prototipos en cuestión.

Las bases neuronales que sustentan el proceso de formación de impresiones son aún objeto de debate. Sin embargo, un reciente estudio con RMf, publicado en *Nature Neuroscience*, proporciona información acerca de las regiones cerebrales implicadas en el proceso. Este estudio se explica en más detalle en el recuadro 26-4.

Recuadro 26-4. Formación de impresiones

Investigadores de las universidades de Harvard y Nueva York utilizaron la RMf para ver qué regiones cerebrales estaban más activadas durante la formación de impresiones. Mientras se adquirían las imágenes cerebrales se mostraban a los participantes fotos de distintas personas. Cada una de las fotos estaba acompañada de seis textos que presumiblemente describían a la persona de la foto. Tres de estos textos realizaban una descripción positiva (p. ej., «recogió el paquete de su compañera de piso de camino a casa») y tres realizaban una descripción negativa («dijo al estudiante que no era suficientemente inteligente»). Después de leer los textos que acompañaban a cada una de las fotos, los participantes tenían que evaluar cuánto les gustaba o disgustaba el protagonista de éstas. Basándose en la evaluación, los investigadores clasificaron qué frases eran relevantes para la formación de impresiones y qué frases no. Por ejemplo, si un participante concreto evaluaba a una de las personas de la foto muy positivamente, esto indicaba que posiblemente dicho participante sopesaba más las descripciones positivas que las negativas. Es decir, las fotos acompañadas de las descripciones positivas tuvieron un mayor impacto en la formación de impresiones, mientras que las acompañadas de descripciones negativas aparentemente no desempeñaron un papel importante en el proceso. Por el contrario, si otro participante evaluaba esa misma foto como negativa, probablemente para este participante las descripciones negativas guiaron la formación de impresiones. La clasificación de los estímulos en función de su relevancia para la formación de impresiones permitió a los investigadores analizar qué áreas cerebrales estaban más activadas durante este proceso. Los resultados de este estudio demostraron una mayor actividad en la amígdala y en la corteza cingulada posterior –extendiéndose hacia el *precuneus*– durante la percepción de estímulos que tienen un mayor impacto en la formación de impresiones (Fig. 26-2).

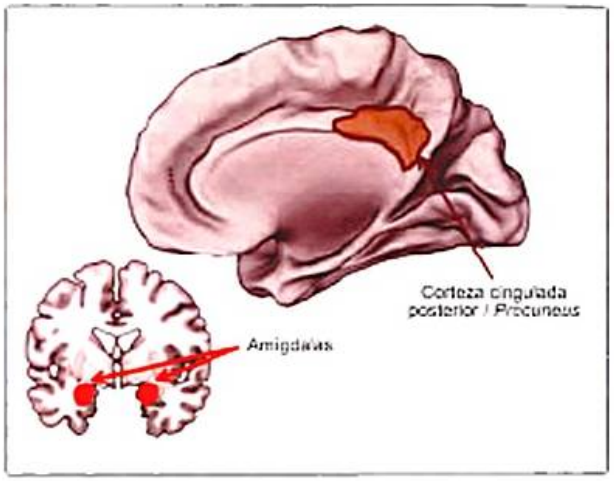


Figura 26-2. Regiones cerebrales implicadas en la formación de la primera impresión. En esta figura se visualiza una sección sagital interhemisférica (arriba), y coronal (abajo) del cerebro humano. Superpuestas a estas imágenes, se encuentran las áreas cerebrales implicadas en la formación de impresiones: la amígdala (en rojo) y la corteza cingulada posterior/precuña (en marrón).

Las investigaciones en neurociencia apuntan a que la corteza cingulada posterior sustenta procesos implicados en la memoria autobiográfica. Esta región cerebral, junto con una región vecina denominada *precuneus*, es clave en procesos de reconstrucción visual de episodios pasados de la vida de una persona, así como en la utilización de estos episodios pasados para la construcción visual de eventos futuros. Se trata principalmente de estímulos visuales que evocan el pasado y proyectan a la persona en el futuro.

Por otro lado, la amígdala, como se ha señalado en el capítulo 25, está implicada en diferentes aspectos del procesamiento emocional. Esta estructura parece ser clave en el procesamiento de información ambigua y relevante para el organismo, y en la utilización de ésta como guía de los recursos cognitivos y la conducta. Gracias a la amígdala y a sus interconexiones, el ser humano es capaz de señalizar información emocionalmente relevante para su supervivencia, ya sea de manera positiva o de manera negativa, y poner en marcha la respuesta fisiológica óptima para afrontarla (v. Material web. Animaciones y vídeos. Formación de primeras impresiones y señalización de la amígdala).

Integrando los resultados de estudios en neuroimagen con los conocimientos clásicos derivados de la psicología social, puede simplificarse el proceso de formación de impresiones de la siguiente manera. Al encontrarse con un nuevo individuo, la persona busca de manera rápida e inconsciente la categoría a la cual más se asemeja y le atribuye las cualidades más fuertemente asociadas con el prototipo de la categoría. Probablemente utilice la corteza cingulada posterior y el *precuneus* para rememorar sus experiencias pasadas y prever, a partir de éstas, la conducta futura del individuo concreto. Simultáneamente, regiones como la amígdala se encargarán de señalizar emocionalmente a la persona, marcándola como algo positivo o negativo que motivará la aproximación a ella o su rechazo.

¡ Las primeras impresiones son juicios que uno hace de los demás en cuestión de segundos a partir de elementos sensoriales concretos. Estos juicios incluyen teorías acerca de características estables y representativas del individuo, así como un marcaje emocional de éste. Las regiones cerebrales implicadas en este proceso son la corteza cingulada posterior, el *precuneus* y la amígdala.

Teoría de la mente

La formación de primeras impresiones es un proceso que se pone en marcha principalmente a los pocos segundos de conocer a alguien. Sin embargo, la teoría de la mente es un proceso que se lleva a cabo continuamente cuando se interactúa con otros seres humanos o se piensa en ellos. Una vez que uno se ha formado una impresión acerca de cómo es la persona que está delante, el cerebro se verá arrastrado a monitorizar qué debe estar pensando esta persona y cuáles son sus intenciones.

El concepto de *teoría de la mente (theory of mind)* se refiere a la capacidad de entender que las creencias, los deseos o las intenciones de otras personas no tienen por qué coincidir con las propias, la capacidad de inferir y representar el contenido de dichos procesos mentales, así como de desarrollar teorías que permitan predecir el comportamiento de una persona determinada en respuesta a diferentes situaciones ambientales.

De un modo más sencillo y general, puede señalarse que la teoría de la mente se refiere a la capacidad de «leer» la mente de los demás. En ocasiones, el ejercicio de esta habilidad recibe el nombre de «mentalizar», o «adoptar una perspectiva intencional».

› Tal vez al lector le resulte extraño pensar que los seres humanos vienen equipados con un módulo que los empuja a descifrar o leer el contenido mental de los demás. Sin embargo, ésta es la manera natural en la que dan sentido a las acciones de sus congéneres. Resultaría extremadamente difícil e infructuoso explicar la conducta de los demás de cualquier otra manera que no sea mediante la mentalización. Como Dan Sperber ejemplifica, la atribución de estados mentales es para los seres humanos como la ecolocalización para los murciélagos. Es decir, de la misma manera que los murciélagos son únicos en su habilidad de utilizar la ecolocalización para desenvolverse en el mundo, los seres humanos son únicos en su habilidad para utilizar la mentalización.

Se considera que los fundamentos para la investigación de la teoría de la mente se asentaron a finales del siglo XX de la mano de David Premack y Daniel Dennet. No obstante, ya desde principios del mismo siglo, autores como Jean Piaget construyeron los cimientos para el estudio de esta capacidad tan especial y útil para el ser humano. Según este psicólogo suizo, el niño no aprende a abandonar su propio punto de vista para tomar la perspectiva del *otro* hasta los 3 o 4 años. Los niños menores de esa edad suelen pensar que lo que ellos saben o perciben es exactamente igual a lo que saben o perciben los demás.

¡ La capacidad de descentralización (o de adopción del punto de vista de otra persona) supone un requisito imprescindible para el desarrollo de la teoría de la mente.

Entre las tareas diseñadas para medir la teoría de la mente destacan las famosas tareas de creencia falsa, inventadas por Heinz Wimmer y Joseph Perner en 1983. En estas tareas, el experimentador presenta al niño historias en las que el protagonista tiene una representación falsa acerca de la localización de un objeto cuando dicho objeto es movido en su ausencia (Recuadro 26-5 [Fig. 26-3]).

Los estudios de neuroimagen han utilizado una amplia gama de paradigmas dirigidos a entender los mecanismos que subyacen a la capacidad de inferir los estados mentales de los demás. A pesar de la diversidad de tareas utilizadas, los resultados muestran la importancia de una serie de regiones cerebrales que, de forma constante, se activan cuando las personas razonan acerca de los pensamientos de otras personas. Entre estas regiones están la corteza prefrontal medial –incluyendo la parte dorsomedial y la parte ventromedial–, la unión temporoparietal, el *precuneus*, el polo temporal y el surco temporal superior, como puede observarse en la figura 26-4.

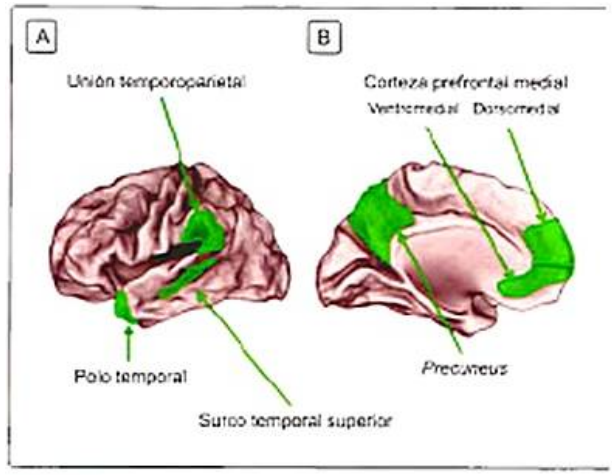


Figura 26-4. Red neuronal de la teoría de la mente. Se muestran la parte medial (A) y la parte lateral (B) del cerebro humano. Superpuestas a estas imágenes, en verde, se encuentran las áreas cerebrales que forman lo que se conoce como *red de la teoría de la mente*. Entre estas áreas se encuentran la corteza prefrontal medial (que incluye su parte dorsal y su parte ventral), el surco temporal superior, el polo temporal, la unión temporoparietal y el *precuneus*.

Recuadro 26-5. Tareas de creencia falsa: Sally y Anne

El ejemplo más clásico de tareas de creencia falsa es el siguiente: «Ana y su madre se encuentran en la habitación. Ana guarda su muñeca en el cesto y sale de la habitación. Mientras Ana está fuera jugando, su madre toma la muñeca del cesto y la guarda en la caja».
El experimentador, con el objetivo de evaluar la capacidad de mentalización del niño, le pregunta: «Cuando vuelva Ana, ¿dónde buscará la muñeca?» La respuesta correcta requiere que el niño obvie su conocimiento acerca de dónde se encuentra realmente la muñeca y tome la perspectiva mental de Ana.

La implicación de estas áreas en los procesos de mentalización no sólo se ha puesto de manifiesto mediante estudios de neuroimagen, sino también mediante otras técnicas, como la EMT o el estudio de pacientes con lesiones cerebrales. Es más, los hallazgos son tan consistentes que, a menudo, este conjunto de regiones se denomina *red de la teoría de la mente*. Sin embargo, a pesar de la consistencia de las observaciones, poco se sabe acerca de las funciones específicas que lleva a cabo cada una las áreas involucradas, ni del modo en que estas funciones contribuyen al proceso de mentalización.

Aunque muy probablemente el ser humano necesite de la integridad de todas estas áreas para mentalizar correctamente, la tarea de inferir los estados mentales del prójimo es una tarea compleja y, por lo tanto, su puesta en marcha requerirá, probablemente, regiones más centrales para el proceso y otras más secundarias.

Figura 26-3. Tareas de creencia falsa. En esta figura se muestra una adaptación de la historieta original en la que se han basado las tareas de creencia falsa. Como en el resto de tareas de este tipo, se pretende medir la habilidad del niño para abandonar su punto de vista y adoptar la perspectiva del otro.

A continuación se propone una posible interpretación de la especialización de cada una de estas áreas a partir de los estudios publicados hasta la fecha. Por motivos de simplificación se adscribirá a cada área un proceso específico; sin embargo, debe recordarse que estas regiones están interconectadas y que muy probablemente el proceso no recae exclusivamente en un área concreta, sino en la comunicación entre esta área y otras regiones cerebrales.

Los estudios más recientes parecen indicar que son la corteza prefrontal medial y la unión temporoparietal las áreas que desempeñan un papel principal en las funciones de mentalización, y que otras, como el *precuneus*, el polo temporal o el surco temporal superior derecho, desempeñan un papel secundario.

Una de las funciones de la unión temporoparietal es la de monitorizar el cambio de realidad, supervisar el proceso de descentralización que permite alternar el foco de atención entre el propio estado mental y el estado mental de otra persona. Investigaciones recientes sobre la función de la corteza prefrontal medial indican que está implicada en procesos de abstracción y reflexión, así como en la creación de realidades temporal, física o mentalmente diferentes. El trabajo conjunto de estas dos áreas permite a la persona el cambio de perspectiva y la creación de una realidad mental paralela, es decir, abandonar su propia perspectiva mental y representarse la perspectiva mental de otra persona.

> El *precuneus*, el surco temporal superior y el polo temporal están más relacionados con la percepción de estímulos sociales que con los procesos de mentalización *per se*. El *precuneus*, como se ha visto, permite reconstruir imágenes que evocan episodios pasados de la propia vida y/o proyectan a la persona en situaciones futuras. A diferencia de la corteza prefrontal medial, que trabaja principalmente conceptos abstractos para recrear realidades física, temporal o mentalmente diferentes, el *precuneus* utiliza básicamente imágenes mentales, ya que está extensamente conectada con la corteza occipital. Por otro lado, el polo temporal parece estar implicado en la integración de la información multimodal con la respuesta emotivo-visceral, así como en la percepción de estímulos sociales complejos, como otras personas. Otra de las estructuras que desempeña una función secundaria en la teoría de la mente es el surco temporal superior. Este surco ha sido extensamente relacionado con la percepción de movimientos biológicos.

Hasta ahora se ha hecho referencia a las regiones cerebrales implicadas en los procesos de mentalización. Llegados a este punto, el lector podría preguntarse: «¿y de qué me sirve saber si utilizamos la unión temporoparietal o la corteza prefrontal medial para mentalizar?, ¿qué aporta esto a la psicología?». Lo cierto es que, gracias a la neurociencia social, se está cada vez más cerca de entender qué fenómenos psicológicos se esconden tras los procesos de mentalización. Por ejemplo, existen dos grandes teorías clásicas acerca de cómo se infieren los pensamientos de los demás: la teoría de la simulación y la teoría de la gramática social.

Según la *teoría de la simulación*, el ser humano utiliza el conocimiento que tiene sobre sí mismo para deducir qué es lo que deben estar pensando los demás. Es decir, intenta predecir lo que el otro podría pensar a partir de lo que él mismo pensaría si se encontrase en una situación similar o presentase una expresión facial similar. La *teoría de la gramática social* postula que el ser humano almacena, a lo largo de su vida, conocimiento acerca del funcionamiento de las mentes de los demás. A partir de este conocimiento, extrae unas reglas que luego aplica con el objetivo de predecir los pensamientos y sentimientos de otras personas. Por ejemplo, según la teoría de la gramática social, para descifrar cómo se siente una persona que tiene el rostro compungido o está en el funeral de un ser querido, los seres humanos aplican la regla «las personas que presentan el rostro compungido se sienten tristes» o «cuando a alguien se le muere un ser querido se siente triste», y en función de estas reglas se deduce el estado anímico de la persona en cuestión.

Pues bien, ¿tiene la neurociencia social elementos que favorezcan alguna de estas dos teorías? Lo cierto es que sí. Son varios los estudios de neuroimagen funcional que demuestran que la corteza prefrontal medial se activa tanto para inferir acerca de los pensamientos de los demás, como para reflexionar acerca de los pensamientos propios. Es decir, cuando una persona mentaliza utiliza la misma área cerebral –y, presumiblemente, el mismo mecanismo psicológico– que cuando piensa en sí misma. Estos hallazgos suponen la primera evidencia a favor de la teoría de la simulación.

Es más, en un estudio realizado en 2006, Jason Mitchell et al. observaron que una persona utiliza la parte ventral de la corteza prefrontal medial para reflexionar tanto sobre sí misma como sobre aquellos que son similares a ella. No obstante, cuando debe inferir los pensamientos de alguien a quien cataloga como diferente (por cultura, religión, ideales políticos, etc.), utiliza la parte dorsal de la corteza prefrontal medial. Estos hallazgos, junto con los de Diana Tamir, sugieren que se utiliza la simulación para inferir los pensamientos de personas percibidas como similares a uno y que, cuanto más similares, mayor será el grado de simulación, como se infiere a partir de la actividad en la corteza prefrontal medial. En cambio, para deducir qué deben estar pensando aquellas personas que son juzgadas como diferentes, se utilizan otros mecanismos. Si bien es cierto que la información sobre uno mismo es más útil para predecir la conducta de alguien similar que la de alguien diferente, este descubrimiento supone admitir que, implícitamente, a las personas les cuesta pensar que aquellos diferentes (por raza, o por ideales políticos o religiosos) puedan pensar o sentir de la misma manera ellas (Recuadro 26-6).

> Como se vio en el capítulo 25, la corteza prefrontal ventromedial abarca parte de la corteza orbitofrontal medial y de la corteza cingulada anterior. Esta región cortical –ampliamente conectada con la amígdala así como con la corteza temporal, cingulada y frontal–, además de gestionar información emocional y facilitar la implementación de valoraciones sociales en el día a día, parece estar implicada en mecanismos de metacognición mediante los cuales la persona reflexiona acerca de sus preferencias y atributos.

Recuadro 26-6. La navidad que detuvo la guerra

El objetivo de presentar esta historia es hacer reflexionar al lector acerca de las implicaciones que supone catalogar a alguien como diferente o similar. La distinción observada entre corteza prefrontal dorsomedial y corteza prefrontal ventromedial puede ayudar a comprender mejor muchos de los conflictos sociales, como el que se presenta a continuación:

- El día 24 de diciembre de 1914, en plena Guerra Mundial, los soldados de las tropas británicas se quedaron atónitos al ver que los soldados del imperio alemán, aquellas personas que ellos consideraban monstruos salvajes capaces de matar a bebés y mujeres, decoraban sus trincheras con luces de Navidad. Allí, en medio del silencio de la oscura y fría noche, las voces de los soldados alemanes empezaron a emerger entonando a coro *Stille nacht (Noche de paz)*. Los soldados ingleses, atónitos al principio, acabaron por emocionarse y se unieron a ellos cantando villancicos. Así fue como empezó la famosa tregua de Navidad de 1914. Durante esa corta tregua, los dos bandos compartieron comida y regalos e, incluso, disputaron un partido de fútbol. Ese día de Navidad, en el que no se oyó ni un solo disparo, se recuperó a los caídos durante la batalla y se celebró una ceremonia conjunta en la que ingleses y alemanes se mostraron respeto mutuo. Los soldados de ambos bandos comprobaron que aquellos «salvajes», contra los que luchaban a muerte, eran personas como ellos, con miedo a morir y a desobedecer, jóvenes que tenían padres, esposas e hijos a los que estaban deseando volver a ver.
- Desafortunadamente, los mandos superiores se encargaron de que la guerra no acabara esa Navidad. Tuvieron que pasar tres Navidades más, y morir otros nueve millones de hombres, para ponerle fin. Pero los soldados británicos y alemanes nunca olvidaron aquella noche que cambió la percepción del enemigo. Cuando alguien del otro bando caía, ya no lo celebraban, era como si alguien del propio bando hubiese caído; la guerra era aún más dolorosa. Algunos soldados comentaron años más tarde que, desde aquella noche, no fueron capaces de escuchar *Noche de paz* sin que se les saltasen las lágrimas.

La teoría de la mente se refiere a la capacidad que tienen las personas de «leer» la mente de los demás. Las regiones cerebrales implicadas en este proceso son: la corteza prefrontal medial, el *precuneus*, la unión temporoparietal y el surco temporal. Este grupo de regiones cerebrales se conoce con el nombre de *red de la teoría de la mente*. Las dos regiones más importantes de la red son la corteza prefrontal medial y la unión temporoparietal. Se ha observado que, dentro de la corteza prefrontal medial, se utiliza la parte más ventral, tanto para reflexionar acerca de uno mismo como para mentalizar acerca de aquellos a quienes se cataloga como similares a uno.

Empatía

Para funcionar correctamente en un entorno repleto de individuos, no sólo se debe tener la capacidad de entender los pensamientos, las acciones o las intenciones de los demás, sino también empatizar con ellos. Pero ¿a qué se hace referencia cuando se habla de empatía?

La palabra *empatía* procede del término alemán *Einfühlung*. Este término, introducido por Robert Vischer en 1872, se utilizaba para designar el mecanismo mediante el que un objeto artístico provoca unas reacciones musculares y emocionales en las personas que lo observan. La conceptualización actual de empatía, no obstante, poco tiene que ver con sus orígenes.

La empatía, en neurociencia social, se entiende como la capacidad que tiene el ser humano para situarse, sin esfuerzo, en la piel del otro, de sintonizar con sus emociones, es decir, de sentir lo que el otro siente.

Lo cierto es que el término *empatía* se ha utilizado a menudo de manera amplia para abarcar aspectos como la capacidad de mentalización (teoría de la mente), la simpatía, o el puro contagio emocional. En consecuencia, durante los últimos años los investigadores se han dedicado a definir y acotar mejor dicho término.

En este capítulo se hablará de empatía únicamente para hacer referencia al proceso por el que, al observar (o imaginar) a una persona en un estado afectivo determinado, se experimenta ese mismo estado (o uno isomórfico). La necesidad de isomorfismo afectivo o –lo que es lo mismo, de similitud entre el estado emocional del observador y del observado– diferencia empatía de simpatía. Es decir, se consideraría simpatía –pero no empatía– el fenómeno por el cual se llega a sentir pena –pero no furia– ante una persona enfurecida.

Otro punto importante es distinguir empatía de contagio emocional. A diferencia del contagio emocional, la empatía requiere que uno sea consciente de que la causa de sus emociones está en la observación o imaginación del prójimo (Recuadro 26-7).

Por último, es imprescindible diferenciar la teoría de la mente de la empatía. Mientras que los procesos de mentalización (o de teoría de la mente) permiten inferir qué está pensando una persona (o cuáles son sus intenciones), sin necesidad de que uno se implique emocionalmente, la empatía es la causante de que el propio cuerpo absorba el estado afectivo de otra persona. Un ejemplo claro de la importancia de diferenciar entre la teoría de la mente y la empatía surge al intentar explicar la conducta de un psicópata. Los psicópatas (como se ejemplifica en el Recuadro 26-8) suelen ser personas aparentemente encantadoras, que embaucan a sus víctimas porque son capaces de entender qué es lo que éstas piensan, cuáles son sus intenciones y qué es lo que quieren oír. Esta capacidad de manipular a las personas es posible porque los psicópatas suelen gozar de una muy buena teoría de la mente. A diferencia de otros delincuentes más impulsivos o emocionales, los psicópatas no presentan alteraciones claras en la sustancia blanca de la corteza prefrontal (v. cap. 25). No obstante, son completamente inmunes a las emociones de los demás. No sienten ningún tipo de empatía, lo que les permite manipular e incluso dañar sin ningún tipo de ansiedad, remordimiento o culpabilidad.

Pero ¿cómo se siente empatía?, ¿cuáles son las bases neuronales que sustentan este proceso? Las dos regiones cerebrales claves para la empatía son la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior, como puede verse en la figura 26-5. Estas

Recuadro 26-7. Ejemplos de contagio emocional

- Imagínese la siguiente situación. Uno va a tomar café con una amiga y, en un momento determinado, ésta rompe a llorar mientras explica lo mal que funciona su relación sentimental. En ese momento, es posible que uno empiece a notar una extraña sensación en el estómago (o quizás, incluso, un pequeño nudo en la garganta) y que se sienta invadido por cierto sentimiento de pesar. Si, al experimentar todas estas sensaciones, se razona «creo que tengo un mal día, estoy triste y no sé por qué», se trata de contagio emocional, pero no de empatía. Afortunadamente, eso no es lo que suele ocurrir; lo normal es que, ante situaciones como ésta, uno sea capaz de empatizar, es decir, de identificar que es el desconsuelo de la amiga lo que ha producido a uno tristeza.
- Otro claro ejemplo de contagio emocional (y no de empatía) es el fenómeno por el que un bebé empieza a llorar al escuchar el llanto de otro bebé. Aunque ambos bebés comparten un mismo estado emocional, no existe conciencia de que *el otro* es la causa de ese estado y, por lo tanto, no puede considerarse que se trate de un proceso puramente empático.
- Aunque no es muy frecuente que ante emociones negativas únicamente se produzca contagio emocional, pero no empatía, es algo más común observar este fenómeno ante emociones positivas. A menudo nos sentimos contentos cuando estamos ante una persona que expresa felicidad, y no siempre somos conscientes de que tal persona puede ser la causa de ese estado emocional.

Recuadro 26-8. Conducta de un psicópata: el asesino de las abuelas

José Antonio Rodríguez Vega, más conocido como «el asesino de las abuelas», es uno de los tantos casos de psicópatas en los que se hace patente la distinción entre teoría de la mente y empatía. En 1978, este hombre fue juzgado y condenado por múltiples violaciones y, consecuentemente, condenado a 27 años de cárcel. Sin embargo, usó su poder de manipulación, consiguió el perdón de casi todas sus víctimas y redujo su condena a tan sólo 8 años. Cuando salió de la cárcel, en 1986, se separó y volvió a casarse con una mujer a la que torturó y humilló, aunque todo el mundo lo consideraba un perfecto marido, buena persona, trabajador y amable. En tan sólo un año (desde abril de 1987 a abril de 1988) violó y asesinó a 16 mujeres mayores. Entraba en sus casas y las seducía diciéndoles todo aquello que ellas querían oír. Una vez ganada la confianza de sus víctimas, las violaba y asesinaba. Por último, se llevaba un objeto de la víctima para su colección. Durante el juicio, José Antonio se mostró frío e imperturbable a los insultos de los familiares de las víctimas y, sin ningún tipo de remordimientos, testificó que «con la mayoría de las ancianas que maté, hice el amor con su consentimiento o me incitaron a ello». Cuando entró en prisión, empezó a estudiar derecho porque quería demostrar que era inocente. Años más tarde, fue asesinado en una reyerta de presos.

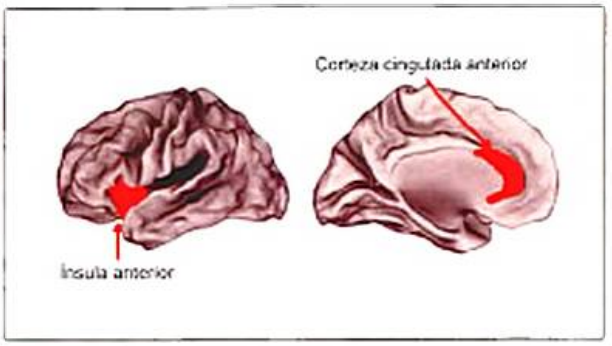


Figura 26-5. Áreas cerebrales implicadas en la empatía. En esta figura se muestran las principales regiones implicadas en la empatía: la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior.

regiones, además de estar implicadas en los procesos empáticos, han sido extensamente relacionadas con la motivación y la percepción de las sensaciones procedentes del propio cuerpo, especialmente aquellas relacionadas con la esfera emocional.

Son varias las investigaciones que relacionan la actividad de la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior con los procesos empáticos. Por ejemplo, un estudio observó que estas dos regiones se activaban tanto cuando los individuos olfateaban olores desagradables como cuando veían vídeos de personas olfateando dichos olores. Del mismo modo, existe un gran número de estudios que demuestran que la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior responden no sólo cuando los individuos sienten dolor, sino también cuando perciben a alguien que lo siente.

Por ejemplo, Tania Singer, en un estudio con parejas, analizó la actividad cerebral de la pareja femenina cuando ésta recibía estimulación dolorosa (experiencia directa de dolor) o cuando percibía cómo se le aplicaba ésta a su compañero (empatía por el dolor). Los resultados mostraron activación de la ínsula anterior y de la corteza cingulada anterior, tanto cuando las participantes experimentaban directamente el dolor, como cuando empatizaban con el dolor de su compañero. La activación en estas dos regiones también se ha observado cuando los individuos ven a una persona desconocida sufriendo dolor, visualizan vídeos que muestran partes del cuerpo en situaciones potencialmente dolorosas o perciben caras con expresión de dolor.

Tanto la corteza cingulada anterior como la ínsula anterior son regiones límbicas especializadas en el procesamiento del componente interoceptivo emocional del dolor. Los estudios hasta la fecha sugieren que la corteza cingulada anterior tiene un papel más motivacional; se encargaría, por ejemplo, de señalizar el «error» cometido, decidir cuál es

> Al exponer el ejemplo de la persona que toma café con una amiga, se ha enfatizado la importancia del componente fisiológico de la emoción: la sensación de vacío en el estómago o el nudo en la garganta. Lo cierto es que la empatía está extensamente fundamentada en este componente fisiológico y, por lo tanto, es comprensible que las regiones cerebrales que la sustentan también desempeñen un papel importante en estos procesos de percepción visceral.

la conducta necesaria para evitarlo –en el caso concreto, la conducta que permita huir o reducir el dolor– y motivar su ejecución. La ínsula anterior, en cambio, parece estar más especializada en el procesamiento de información emotivo-visceral, siendo la responsable de esa sensación de sudor frío procedente del estómago que recorre a una persona cuando ve a otra sufriendo.

No obstante, la respuesta empática no es algo de «todo o nada», sino que está modulada por diferentes factores como la percepción de justicia. Por ejemplo, se ha observado que, al percibir el dolor físico de una persona que se ha comportado de manera injusta, la activación de la red empática (ínsula anterior y corteza cingulada anterior) cede paso a la activación de áreas relacionadas con la percepción del placer (núcleo *accumbens*, v. cap. 21). Es decir, los individuos sentían placer, en lugar de empatía, al ver a alguien injusto siendo castigado. Es más, cuanto más deseo tenían de vengarse de esa persona, mayor era la actividad en el núcleo *accumbens* al verla sufrir. Curiosamente, este cambio en el patrón cerebral a favor del castigo físico sólo se ha observado en varones, no en mujeres.

En resumen, los estudios de neuroimagen en empatía subrayan dos aspectos importantes y característicos de este proceso: por un lado, la capacidad de empatizar recae sobre el mismo sistema neuronal que sustenta los propios estados emocionales. Y, por otro, la empatía está profundamente arraigada en las sensaciones corporales. Es decir, puede entenderse la empatía como una simulación corporal y motivacional de la experiencia emocional de otra persona. A partir de esta premisa es posible reinterpretar la conducta prosocial como un acto esencialmente egoísta: evitar la aflicción propia producida por la mimetización del sufrimiento del otro.

> La empatía se refiere a la capacidad de ponerse, sin esfuerzo, en la piel del otro, en el plano emocional. Se trata de un proceso diferente a la simpatía, el contagio emocional o la teoría de la mente. Las regiones cerebrales implicadas en este proceso son la corteza cingulada anterior y la ínsula anterior. Estas regiones están especialmente implicadas en el componente motivacional y fisiológico de la emoción que se activan tanto al experimentar un estado emocional determinado, como al observar dicho estado en otra persona. La actividad en estas áreas está modulada por diferentes factores sociales, como la percepción de justicia.

Hasta ahora se ha analizado cómo las personas entienden a otras personas. En concreto, se ha señalado en qué consiste la formación de impresiones, la teoría de la mente y la empatía. Se han expuesto estos tres procesos y se han mencionado sus correlatos neuronales en niveles elevados, es decir, al nivel de estructuras cerebrales (amígdala, corteza cingulada posterior, etc.) o redes neuronales (p. ej., la red de la teoría de la mente). En el siguiente punto se analizarán niveles inferiores, se pasará de las áreas o redes cerebrales, al elemento básico del cerebro: las neuronas. En concreto, se expondrá uno de los descubrimientos más importantes del siglo XX en el campo de las neurociencias: el descubrimiento de las neuronas espejo.

Neuronas espejo

A finales de la década de 1980, dos investigadores, Rizzolatti y Pellegrino, de la Universidad de Parma, en Italia, realizaron, accidentalmente, uno de los descubrimientos más relevantes de la historia de la neurociencia social. Estos neurofisiólogos, interesados en el estudio de la planificación y el control motor (v. cap. 14), situaron electrodos en el cerebro de macacos *rhesus* (*Macaca mulatta*). El objetivo era monitorizar la respuesta neuronal subyacente a la realización de acciones motoras como agarrar un cacahuete con la mano y llevárselo a la boca. Habían localizado unas neuronas en la corteza frontal, concretamente, en un área de la corteza ventral premotora conocida como F5, que emitían potenciales de acción cuando el mono tomaba un cacahuete para comérselo.

Hasta aquí todo era previsible, pero, en un momento del descubrimiento, cuando aún se estaba monitorizando la respuesta neuronal del mono, el experimentador, que debió sentir hambre, se llevó un cacahuete a la boca. Imagínese cuál fue la sorpresa de éste al ver que las neuronas de F5 del macaco se activaban cuando él se comía el cacahuete. Obviamente, al principio pensó que algo no funcionaba bien, ¿demasiado estrés, quizás?, tal vez la adquisición de la respuesta neuronal no funcionaba, o la localización del electrodo se había movido. Pero después de muchas repeticiones y de muchos cacahuetes, seguía sucediendo lo mismo: las neuronas de F5 del mono se activaban no sólo cuando éste se comía un cacahuete, sino también cuando veía al experimentador comérselo.

Este tipo de neuronas que se activan tanto cuando el animal realiza la acción como cuando observa a otros realizar la acción fueron denominadas *neuronas espejo*. Se las bautizó así con el objetivo de enfatizar la capacidad de estas neuronas para reflejar, en el repertorio motor del observador, las acciones del observado.

> Las neuronas espejo son un tipo particular de neuronas que se activan cuando el individuo lleva a cabo una acción como cuando observa la misma acción, o una acción muy similar, llevada a cabo por otro individuo.

¿Dónde se localizan las neuronas espejo? Inicialmente fueron descritas en el área F5 de la corteza frontal del mono. Posteriormente, se observó la presencia de neuronas con estas propiedades también en el lóbulo parietal inferior. Estas dos regiones –F5 y el lóbulo parietal inferior– no están directamente conectadas entre sí, sino a través de una tercera región, el surco temporal superior, de la cual ambas reciben información y a la cual ambas también envían información. Presumiblemente, cada una de estas áreas desempeña un papel específico en el proceso mediante el cual el animal revive corporalmente las acciones que observa. Mientras que las neuronas del lóbulo parietal inferior se encargarían de codificar los aspectos cinéticos precisos de la acción, las de F5 codificarían el objetivo de la acción, y las de surco

temporal superior contendrían una descripción pictórico-visual de la acción. En este circuito, el surco temporal superior participaría como elemento mediador, sin propiedades «espejo».

Estudios posteriores han puesto de manifiesto que, para que estas neuronas se activen, no es preciso que un animal observe directamente la acción; es suficiente, simplemente, con que la escuche –por ejemplo, escuchar a alguien romper la cáscara de un cacahuete– o presuponga que se está llevando a cabo –por ejemplo, ver a alguien meter la mano en un frasco en el que normalmente hay cacahuetes.

En seres humanos, la evidencia de neuronas espejo es indirecta. Obviamente, no pueden ponerse electrodos en el cerebro de las personas para medir la respuesta de sus neuronas individuales. No obstante, los estudios de EMT o de RMf, parecen indicar que existen áreas homólogas a las descritas en primates. Estas regiones son el área de Brodmann 44 –también conocida como área de Broca– y la parte rostral de la corteza parietal posterior, como se puede observar en la figura 26-6). Se ha observado que estas dos regiones se activan tanto cuando la persona imita una acción como cuando simplemente la observa.

> El área 44 de Brodmann del hemisferio izquierdo forma parte de la conocida área de Broca y está implicada en la producción del habla (v. cap. 19). Reflexione el lector acerca del papel que desempeñarían las neuronas espejo en la adquisición y la evolución del lenguaje.

¿En qué momento del desarrollo se ponen en marcha las neuronas espejo? Desde el momento del nacimiento, el ser humano muestra cierta tendencia a imitar los gestos de los demás (v. cap. 24). Puede afirmarse que ésta es una respuesta refleja que, a falta de desarrollo cognitivo, se manifestará por defecto. Esta capacidad innata de imitación, que también se observa en primates (Fig. 26-7) ha llevado a muchos investigadores a defender la existencia de neuronas con propiedades espejo ya en el momento del nacimiento (v. Material web. Animaciones y vídeos. Imitación en seres humanos y en *Macaca mulatta*). Es necesario tener presente que el sistema de las neuronas espejo sufre una serie de cambios y refinamientos durante el desarrollo. Estos cambios son debidos al aprendizaje y también se producen en el cerebro adulto. Es más, existen estudios que demuestran que, a mayor experiencia con la conducta observada, mayor activación de las neuronas espejo y, por lo tanto, mayor autenticidad de la simulación.

> Al observar un ejercicio de natación sincronizada, todos pueden imaginarse lo que debe ser moverse en el agua de esa manera. Sin embargo, la simulación que pueda hacer una persona que nunca ha practicado ese deporte será mucho menos vívida que la que pueda hacer una experta en el tema como Gemma Mengual. Esta diferencia en el grado de experiencia queda patente en la actividad de las neuronas espejo.

Gracias a las neuronas espejo, las personas son capaces de simular mentalmente cómo se llevaría a cabo una acción determinada (qué partes del cuerpo estarían implicadas, cuál sería la secuencia de movimientos, etc.). Las neuronas espejo del cerebro responderán cuando uno alargue la mano para tomar un bolígrafo, pero también cuando vea a su compañero hacer lo mismo. Como comenta el famoso investigador Ramachandran «[...] es como si estas neuronas estuvieran adoptando la perspectiva del otro, es como si estuviera realizando una simulación de realidad virtual de la acción de otra persona». Este fenómeno facilita enormemente el aprendizaje y la transmisión de conocimientos.

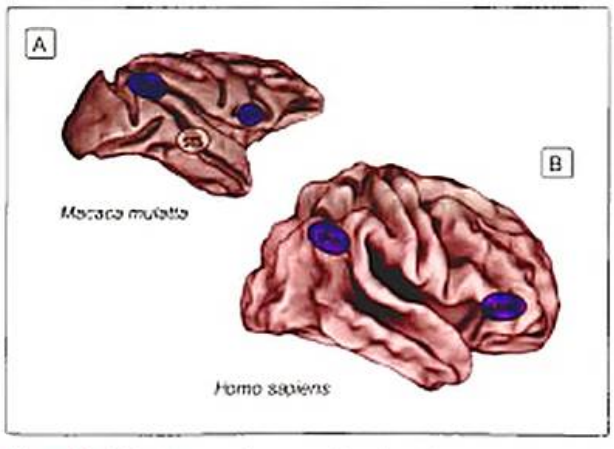


Figura 26-6. Regiones en las que se han descrito neuronas espejo. **A)** Visión lateral del cerebro de un macaco rhesus (*Macaca mulatta*), el animal en el que fueron descritas originariamente las neuronas espejo. Estas neuronas se encontraban localizadas en el área F5 de la corteza premotora y en el lóbulo parietal inferior (PInf). **B)** Visión lateral de un cerebro humano. Superpuestas a éste se han dibujado las regiones en las que, presumiblemente, se encontrarían neuronas con propiedades espejo: el área de Broca 44 (AB44) y la corteza parietal posterior (CPP).

Figura 26-7. Imitación en bebés humanos y primates. En esta imagen puede verse cómo desde el momento del nacimiento, tanto los bebés humanos como los primates muestran conductas de imitación (p. ej., abrir la boca o sacar la lengua).

> Las neuronas espejo son un tipo especial de neuronas que responden tanto durante la realización de una acción determinada como durante la observación de ésta. Estas neuronas, cuyo comportamiento se ha estudiado en primates, se localizan en el área F5 de la corteza prefrontal y en el lóbulo parietal inferior. La evidencia de neuronas espejo en seres humanos es indirecta. Parece ser que existen regiones homólogas a las descritas en primates, localizadas en el área de Brodmann 44 y en la corteza parietal posterior.

Simulación como elemento integrador de la teoría de la mente, la empatía y las neuronas espejo

¿Qué relación existe entre neuronas espejo, empatía y teoría de la mente? La relación entre estos tres procesos puede resumirse en una sola palabra: la simulación. La simulación es el elemento común que los une; no obstante, esto no significa que se trate de procesos equivalentes. Cada uno de ellos está especializado en un aspecto de la comprensión social y, como se ha señalado, cada uno se relaciona con un patrón cerebral determinado.

Desde una visión restrictiva, las neuronas espejo están exclusivamente especializadas en los procesos de simulación motora. Estos procesos son importantes para el aprendizaje motor, pero, en cierta manera, también son útiles para inferir las intenciones de los demás (es decir, mentalizar) a partir de sus patrones motores. Por ejemplo, al observar la acción de una persona puede extraerse, como mínimo, dos tipos de información: *qué* está haciendo y *por qué* lo está haciendo. Si uno ve a una persona agacharse para coger algo del suelo, puede –simplemente– practicar mentalmente la secuencia de movimientos que ha realizado, o ir más allá y simular la intención que se esconde bajo el acto. En el momento en que la mente de uno simula la pauta motora (secuencia, rapidez, intensidad, etc.) en la que esta persona se agacha, puede hacerse una buena estimación de cuál será el objetivo de su acción (p. ej., ¿se ha agachado a coger algo del suelo con la intención de quedárselo o de tirarlo a la papelera?). Por lo tanto, puede afirmarse que una simulación motora adecuada, inducida por las neuronas espejo, puede ayudar a inferir el contenido mental de otras personas. Esto no quiere decir que neuronas espejo y *capacidad de mentalización* sean conceptos equivalentes.

Una visión más flexible equipara el término neuronas espejo al proceso mediante el cual uno simula no sólo la conducta motora, sino también las emociones, el contenido mental, y las sensaciones del otro. Como se ha mencionado, la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior se activan tanto cuando se experimenta una emoción, como cuando se percibe a alguien experimentándola. En consecuencia, si el criterio para considerar que una región forma parte del *sistema neuronas espejo* es que ésta se active tanto durante la vivencia como durante la observación de ésta en otra persona, la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior forman parte de este sistema. Es más, desde esta perspectiva más laxa, el solapamiento entre teoría de la mente y neuronas espejo es mayor, puesto que, como se ha mencionado, las personas utilizan la simulación para mentalizar sobre otras personas a las que consideran similares a ellas. Por lo tanto, la corteza prefrontal ventromedial también formaría parte del llamado sistema neuronas espejo, puesto que se activa tanto para reflexionar sobre el propio contenido mental como para reflexionar sobre el contenido mental de personas similares a uno.

En cuanto a la simulación sensorial, parece ser que, bajo este prisma, la corteza somatosensorial secundaria también tiene la propiedad de reflejar las sensaciones de los congéneres. En concreto, se observó, mediante RMf, cómo esta región se activa tanto cuando una persona es acariciada en la pierna como cuando ve vídeos de otras personas que también lo son. Observe el lector la imagen de la figura 26-8. Al observarla, ¿no ha sentido la necesidad de tocar su propio brazo o muñeca? La simulación somatosensorial es la responsable de que el observador se estremezca al ver la imagen de este arácnido en el brazo de otra persona, puesto que, en cierto modo, nota la presencia del animal en su propio brazo. Algunos autores consideran que este proceso de simulación somatosensorial forma parte de la empatía, ya que mediante éste, uno se pone (nunca mejor dicho que en este caso) en la piel del otro.

HORMONAS Y COGNICIÓN SOCIAL

Como se ha señalado, existe un conjunto de regiones importantes para la cognición social. Estas regiones están impli-

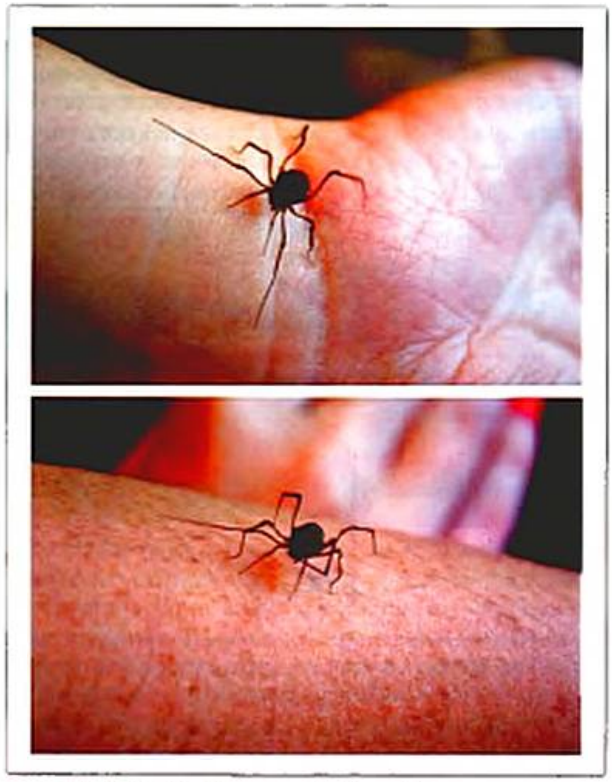


Figura 26-8. Simulación sensorial. Al percibir esta escena, uno simula en el propio sistema somatosensorial lo que debe estar sintiendo el protagonista. Es tal la fuerza de esta simulación, que uno siente una imperiosa necesidad de despojarse de la araña.

cadas en la percepción de señales sociales, así como en la elaboración y la interpretación de éstas de manera que faciliten la relación con los demás. Basándose en los datos derivados de estudios en animales, la neurociencia social está empezando a examinar el efecto que ejercen determinadas sustancias químicas sobre la cognición social humana. A continuación se analizará cómo las hormonas esteroides (en particular, la testosterona) y las peptídicas (concretamente, la oxitocina y la vasopresina) pueden cambiar la manera en la que uno percibe a los otros y actúa para ellos.

Como la mayoría de las hormonas, la oxitocina, la vasopresina y la testosterona dependen de manera crítica del hipotálamo, pero –a diferencia de otras hormonas– éstas tienen receptores en áreas claves de la cognición social como la amígdala o la corteza prefrontal medial. Su efecto parece modular la actividad y conectividad entre estas y otras regiones. Como se ha mencionado en apartados anteriores, la amígdala es crucial para dar sentido al entorno social, para formarse una impresión acerca de la personalidad o las intenciones de los demás; sin embargo, como se verá más adelante, la interpretación que hace la amígdala del entorno social está fuertemente modulada por los niveles circulantes de hormonas esteroides y peptídicas.

A continuación se explicarán con más detalle los efectos que estas hormonas tienen sobre el comportamiento social. Se comenzará señalando la implicación de la testosterona en la cognición social. Seguidamente se verá cómo la oxitocina y la vasopresina modulan diferentes aspectos del comportamiento en sociedad. Finalmente, se analizará el potencial que tienen algunas de estas sustancias para tratar enfermedades psiquiátricas cuya cognición social está afectada, por ejemplo, el autismo, los trastornos límite de la personalidad, la ansiedad social o la esquizofrenia.

Testosterona y cognición social

Tal como hemos visto en el capítulo 22, la testosterona es una de las principales hormonas sexuales y se produce tanto en varones como en mujeres. En particular, en mamíferos es producida principalmente en los testículos de los machos (las células de Leydig) y en los ovarios (células tecales) y la placenta de las hembras, aunque también es secretada en pequeñas cantidades por las glándulas suprarrenales en ambos sexos. Los niveles plasmáticos de testosterona, que son entre 10 y 15 veces superiores en varones que en mujeres, están implicados en el desarrollo de atributos sexuales secundarios, por ejemplo, el aumento de la masa muscular, la masa ósea o el vello corporal. Dejando de lado todos los procesos vinculados al desarrollo sexual y a la diferenciación del sistema nervioso (v. cap. 22), la testosterona también desempeña un papel importante en la cognición social, ya que influye en procesos como la identificación de expresiones faciales, la percepción de confianza o la capacidad de mentalización, entre otros, modulando la actividad y conectividad cerebral en regiones clave para estos procesos.

A continuación se repasarán algunas de las funciones que han sido atribuidas a la testosterona y se expondrán los principales mecanismos neurobiológicos que subyacen al papel de dicha hormona en la conducta social.

Testosterona: conducta agresiva o dominancia social

Las investigaciones en animales acerca del papel de la testosterona en la cognición social sugieren que dicha hormona facilita la agresión social. Por ejemplo, se ha observado que los roedores castrados –y que, por lo tanto, presentan escasa testosterona circulando en sangre– no muestran conductas de lucha típicas a menos que se les administren suplementos de testosterona. Sin embargo, estos estudios también indican que la testosterona no está relacionada con todos los tipos de agresión, sino que parece estar limitada a formas específicas de agresión social como la agresión territorial o de dominancia, mostrando escasa relación con la agresión predatoria o antipredatoria (v. cap. 25).

La sabiduría popular ha generalizado y adaptado los hallazgos derivados de estudios en animales a la conducta humana, creando así una mala prensa a la testosterona. De acuerdo con la visión popular, la testosterona induce conductas de violencia y agresión dignas de mentes psicopáticas. Sin embargo, lo cierto es que las investigaciones sobre los efectos de la testosterona en la conducta social humana no sólo están en sus inicios, sino que además carecen de datos que demuestren que la testosterona motiva la realización de conductas agresivas en seres humanos.

Los primeros estudios correlacionares apoyaban la asociación entre testosterona y conducta agresiva. En particular, demostraban que los niveles de testosterona en delincuentes con antecedentes agresivos (encarcelados por robo a mano armada, violaciones, asesinatos, etc.) eran más altos que los niveles de testosterona en delincuentes sin historial de agresividad (encarcelados por hurto, tráfico de drogas, etc.). Sin embargo, este tipo de estudios correlacionares no informa acerca de la causalidad: es posible que sean los niveles altos de agresión los que produzcan un aumento de testosterona y no al revés, ya que varios de los estudios han demostrado un aumento de la cantidad de testosterona tras situaciones de agresión física, competición o desafío. Para solventar dicha cuestión, se empezaron a llevar a cabo estudios de laboratorio en los que se administraba testosterona (tanto de manera puntual como de manera crónica) y se comparaba la conducta de las personas que habían recibido dosis de testosterona con la de personas que habían recibido placebo. Estas investigaciones indican que ni la administración crónica ni aguda de testosterona modifica la expresión de conductas agresivas en seres humanos.

Entonces, ¿cuál es el papel de la testosterona en la conducta social humana? ¿Produce la testosterona un aumento de la conducta agresiva o es la conducta agresiva la causante del incremento en los niveles de testosterona? Las investigaciones actuales, tanto en animales como en seres humanos, indican que la relación entre testosterona y conducta agresiva no sólo es bidireccional sino que está mediada por una tercera variable: el afán de dominancia. Como se verá a continuación, la administración de testosterona motiva el afán de dominancia y, por lo tanto, incita a la realización de un repertorio de conductas dirigidas a su consecución, entre ellas, la conducta agresiva, si la ocasión lo requiere.

Cuando se habla de *conductas de dominancia* se hace referencia a toda una serie de pautas conductuales que tienen como objetivo final adquirir o preservar un estatus social elevado. No se trata de la agresión *per se*, sino del deseo de conseguir o mantener un estatus de dominancia sobre los demás, que puede o no traducirse en la realización de conductas agresivas.

La mayoría de los animales utilizan la agresión para adquirir o mantener un estatus social alto, lo cual explicaría por qué las investigaciones iniciales en roedores sugerían que la testosterona es la causante del comportamiento agresivo del animal. Sin embargo, a medida que se asciende en el escalafón de desarrollo cerebral, el papel de la agresividad para conseguir o preservar el estatus social disminuye. Es decir, a diferencia de lo observado en roedores, en primates la dominancia social puede conseguirse sin agresión explícita. Por ejemplo, los monos *Rhesus* con elevada testosterona, aunque en ocasiones recurren a la agresividad física, mayoritariamente utilizan la fijación de la mirada, las posiciones corporales amenazantes o la pauta y la dirección de los desplazamientos para afianzar su posición en la jerarquía social. Del mismo modo, los seres humanos utilizan elementos sutiles, y rara vez agresivos, para mostrar supremacía sobre los demás; éstos incluyen, por ejemplo, la expresión facial de determinadas emociones, el contacto ocular directo durante períodos prolongados de tiempo, el contenido, la duración y el tono del discurso o la postura corporal. En seres humanos, la agresividad puede utilizarse para la búsqueda y el mantenimiento del estatus social; sin embargo, a diferencia de otros mamíferos, los seres humanos saben que, en función de la situación, la conducta agresiva puede mejorar pero también empeorar la posición en la jerarquía. En ocasiones, otras conductas no agresivas son más eficaces para ascender en el escalafón social.

El papel de la testosterona en el comportamiento social humano se entiende mejor en términos de búsqueda y mantenimiento del estatus social.

A continuación se presentarán diversos estudios conductuales que muestran los efectos de la testosterona en el procesamiento de expresiones faciales, así como en la conducta prosocial y de afiliación. Seguidamente se expondrán los datos derivados de estudios de neuroimagen que destacan el poder de la testosterona para modular el grado de actividad de la amígdala, así como su patrón de conectividad neuronal.

Estudios conductuales

Para los seres humanos, la expresión facial de enfado en uno de sus semejantes es una señal importante de amenaza, especialmente en encuentros cara a cara en los que se disputa el rango de dominancia. Investigaciones como las de Van Honk et al. (Recuadro 26-9) demuestran que las personas con niveles elevados de testosterona prestan más atención a caras de enfado, en comparación con caras que expresan otro tipo de emoción. Es más, cuanto más elevados son los niveles basales de testosterona, mayor atención dedican estas personas a detectar señales que pongan en riesgo su estatus social.

Recuadro 26-9. La testosterona facilita la atención hacia caras amenazantes

En el estudio correlacional de Van Honk et al., publicado en 1999 en *Hormones and Behavior*, se evaluó la asociación entre los niveles salivales de testosterona y la atención a expresiones faciales de amenaza en 32 participantes (16 varones y 16 mujeres). En concreto, los participantes llevaron a cabo la tarea de tipo *Stroop* en la que se presentaban fotos de expresiones faciales neutras o de enfado coloreadas en rojo, verde, azul o amarillo. La tarea de los participantes consistía en identificar el color de las fotos. A partir de esta tarea, se extrajeron los índices de facilitación-interferencia que se calculaban de la sustracción de la latencia de respuesta a caras neutras a la latencia de respuesta a caras de enfado. El índice de facilitación-interferencia correlacionó positivamente con los niveles salivales de testosterona. Es decir, aquellos participantes que mostraban mayores niveles de testosterona dedicaron más tiempo a identificar el color en las caras de enfado, en comparación con las caras neutras, lo cual sugiere que la testosterona favorece la atención dedicada a expresiones faciales de enfado.

Complementando los estudios correlacionales, los autores también observaron que la administración de una única dosis de testosterona acelera la frecuencia cardíaca en respuesta a caras de enfado, pero no en respuesta a otras expresiones emocionales. El incremento de la frecuencia cardíaca prepara al individuo para luchar o huir; por lo tanto, cabe la posibilidad de que esta activación esté producida por una reacción de miedo, más que por el afán de dominancia. Sin embargo, se ha demostrado que la testosterona reduce la percepción de miedo, lo que sugiere que la gente con elevada testosterona –y, por lo tanto, elevada motivación de dominancia– percibe las caras de enfado como retos a los que hay que enfrentarse y no como peligros de los que hay que huir.

Los seres humanos muestran una fuerte tendencia a la afiliación; sin embargo, en ciertas ocasiones la supresión relativa de esta tendencia puede ser beneficiosa para el individuo, por ejemplo, en situaciones en las que dos o más personas deben competir por una única posición en el escalafón social. Al respecto, se ha observado que la mímica facial inducida por las neuronas espejo, que es un precursor de procesos relacionados con la empatía y que ocurre de manera automática e inconsciente, se reduce significativamente en situaciones de competición. Probablemente, la elevación de testosterona sea la responsable de este fenómeno. En esta línea, hay estudios que demuestran que tras administrar una única dosis de testosterona, la tendencia de las personas a mimetizar las acciones de los demás se suprime temporalmente.

Como seres sociales, los seres humanos, por lo general, prestan atención a las emociones de los demás y son capaces de identificarlas correctamente y de actuar en consecuencia. Cuando se compite por el estatus social, sin embargo, la cosa cambia. Ser consciente de las emociones de los demás puede

ser perjudicial, ya que en situaciones de competición el bienestar propio a menudo se fragua a expensas del bienestar del prójimo. Por lo tanto, si la testosterona facilita las conductas de dominancia y búsqueda de estatus, es concebible que inhiba la capacidad de inferir las intenciones y emociones de los demás. Congruentemente, un estudio reciente ha demostrado que una única dosis de testosterona produce déficits importantes en la capacidad de identificar el estado mental de nuestros congéneres (Recuadro 26-10).

Otro aspecto importante que está modulado por la testosterona es la percepción de confianza (v. cap. 25). La confianza desempeña un papel importante en la formación y el mantenimiento de las relaciones sociales. Pero confiar en los demás en ocasiones supone un coste importante, dada la elevada prevalencia de personas dispuestas a hacer trampas y mentir para conseguir sus objetivos. En particular, en situaciones competitivas es generalmente poco adaptativo confiar en los demás, ya que esta confianza puede ser fácilmente traicionada. Como es de esperar, la administración de testosterona reduce la confianza interpersonal, especialmente en aquellas personas que, en situaciones normales muestran una elevada confianza. Estos hallazgos sugieren que la testosterona incrementa de manera adaptativa la vigilancia social en individuos confiados, preparándolos mejor para la competición de estatus (Recuadro 26-11).

La testosterona modula un conjunto de procesos sociales que son relevantes para la búsqueda y el mantenimiento del estatus social. En particular, mejora la respuesta atencional y la activación fisiológica ante caras de enfado, reduce la mímica facial, la inferencia emocional y la confianza en los demás.

Estudios de neuroimagen

Como se ha señalado, las investigaciones conductuales han demostrado que la testosterona ejerce efectos importantes en procesos relacionados con la búsqueda y la preservación del estatus social. Conseguir un rango elevado en la jerarquía social a menudo supone competir con aquellos que también anhelan dicha posición. La testosterona favorece los procesos competitivos reduciendo la tendencia a afiliarse con los demás (reduciendo la mímica facial, la inferencia emocional y la confianza en los demás). Por otro lado, para mantener el rango, es importante gozar de una elevada sensibilidad para detectar y responder a los estímulos que pueden amenazar la posición de liderazgo. Consecuentemente, la testosterona sesga el procesamiento de la información, favoreciendo la atención y la activación fisiológica ante estímulos potencialmente amenazantes (cómo expresiones faciales de enfado). Como se ha descrito antes, la amígdala desempeña un papel central en diferentes aspectos de la cognición social, así como en el proceso de activación fisiológica en respuesta a estímulos amenazantes.

La amígdala es rica en receptores de andrógenos y, consecuentemente, su actividad se ve afectada por los niveles circulantes de éstos. Estudios recientes en neuroimagen indican que el grado de activación de la amígdala durante la percepción de caras de enfado está relacionado con la cantidad de testosterona circundante. Aquellos varones con mayores niveles de testosterona muestran mayor activación amigdalar ante expresiones emocionales de este tipo. En la misma línea, hay estudios que demuestran que la administración exógena de testosterona produce una mayor respuesta amigdalar ante caras de enfado, reduce la conectividad de la amígdala con la corteza orbitofrontal –esta última implicada en el control inhibitorio y la regulación emocional– y aumenta la conectividad de la amígdala con estructuras como el hipotálamo, el tálamo y el tronco encefálico –estructuras eferentes del circuito de defensa social en animales (Recuadros 26-12 y 26-13).

La amígdala y la corteza orbitofrontal actúan juntas para regular muchas conductas sociales. Como se ha indicado, la comunicación entre estas dos estructuras disminuye tras la administración de testosterona. Al recibir testosterona, la motivación de salvaguardar el estatus social, en ocasiones a expensas de incumplir ciertas convenciones sociales o morales, se convierte en una de las prioridades para el individuo. Aparte de reducir la conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal, esta hormona también mejora la comunicación entre la amígdala y el tronco encefálico, estructuras que, según los estudios en animales, son centrales en el circuito de alarma y defensa social y se encargan, entre otros procesos, de optimizar la respuesta fisiológica en situaciones de competición.

Recuadro 26-10. La testosterona disminuye la capacidad de inferir las emociones de los demás

El estudio de Van Honk et al., publicado en 2011 en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, utiliza un diseño intrasujeto, cruzado, a doble ciego y controlado por placebo en el que se administra una dosis sublingual de testosterona a 16 mujeres y se analiza el efecto que ésta produce en la capacidad de inferir el estado emocional de otra persona a partir del test *Reading the Mind in the Eyes*. Los resultados observados demuestran que la testosterona disminuye la ejecución en la tarea.

Recuadro 26-11. La testosterona disminuye la percepción de confianza

En el estudio de Bos et al., publicado en 2010 en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, se administró de manera intrasujeto –con un intervalo de 72 horas– testosterona y placebo a 24 mujeres jóvenes. Tras la administración las mujeres veían un conjunto de caras de personas no familiares con una expresión neutra. Su tarea consistía en puntuar el grado de confianza que les inspiraba cada una de las caras. El estudio demostró que cuando las mujeres recibían testosterona puntuaban las caras como menos confiables que cuando recibían placebo, lo que indica que la testosterona reduce la percepción de confianza interpersonal. Esta reducción se observó únicamente en aquellas personas que en condición de placebo mostraban mayores índices de confianza.

¡ Los estudios iniciales sobre la testosterona apuntaban al papel de ésta en la agresión física. Sin embargo, las investigaciones recientes sugieren que la testosterona no está directamente relacionada con la agresividad. En particular, los datos indican que la hormona promueve la búsqueda de estatus social y motiva la dominancia. Más recientemente, varios estudios se han centrado en analizar el papel causal de la testosterona mediante la administración de ésta en situaciones de laboratorio. Los estudios confirman que la testosterona no puede entenderse como un simple mediador de la conducta agresiva. En cambio, la testosterona parece tener un efecto más sutil y complejo dirigido a incrementar la motivación individual –a expensas de la motivación del prójimo– y la habilidad para adquirir y defender el estatus social. Los mecanismos exactos mediante los cuales la testosterona ejerce estos efectos siguen siendo desconocidos; sin embargo, las investigaciones en neuroimagen sugieren que la hormona altera la actividad y la conectividad de la amígdala.

Recuadro 26-12. La testosterona aumenta la activación amigdalar ante caras de enfado

Doce mujeres participaron en el estudio de RMf de Erno J. Hermans et al., publicado en 2008 en *Biological Psychiatry*, que se llevó a cabo en tres sesiones diferentes. Durante cada una de las sesiones las mujeres veían fotos de expresiones faciales de enfado y de expresiones faciales de felicidad mientras se adquirían imágenes de su actividad cerebral. La primera sesión sirvió como línea de base para establecer la asociación entre los niveles basales de testosterona y el patrón de actividad neural, ya que no se administró ninguna sustancia. Las participantes fueron revaluadas en una segunda y una tercera sesión en las que se les administró bien placebo, bien 0,5 mg de testosterona. Los resultados demostraron mayor actividad de la amígdala, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal durante la percepción de caras de enfado, en comparación con caras felices. También se observó que, a mayores niveles de testosterona, mayor actividad en estructuras subcorticales. Al comparar la segunda con la tercera sesión, los autores observaron que la testosterona aumentaba la activación en la amígdala, el hipotálamo y el tronco encefálico, así como la conectividad funcional entre estas tres estructuras.

Neuropéptidos y cognición social

Como se ha visto en los capítulos 2 y 22, la oxitocina y la vasopresina son neuropéptidos compuestos por nueve aminoácidos que pueden actuar como hormonas al ser liberados al torrente sanguíneo, o como neurotransmisores o neuromoduladores cuando se liberan al interior del cerebro. Consecuentemente, estos dos compuestos son a menudo descritos como neurohormonas, ya que ejercen sus efectos tanto a nivel periférico como a nivel del sistema nervioso central.

Recuadro 26-13. La testosterona reduce la capacidad regulatoria de la corteza orbitofrontal sobre la amígdala

Basándose en los resultados del estudio de Herman et al. [v. Recuadro 26-11], en 2010, Guido Van Wingen et al. quisieron evaluar si la testosterona disminuía la regulación que la corteza orbitofrontal normalmente ejerce sobre la amígdala. Para ello, utilizaron un diseño a doble ciego cruzado en el que se administró, con una estrategia de comparación intrasujeto, testosterona y placebo a 25 mujeres. La tarea que las participantes realizaban dentro de la RM consistía en emparejar las caras que mostraban una misma expresión emocional (caras de enfado o de miedo). Los resultados indicaron que la testosterona reducía la conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal, a la vez que mejoraba la conectividad de la amígdala y el tálamo. La menor comunicación entre la amígdala y la corteza orbitofrontal sugiere que la testosterona merma la capacidad regulatoria de la corteza orbitofrontal sobre la amígdala.

› La oxitocina es un neuropéptido compuesto de nueve aminoácidos [Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly] (cisteína, tirosina, isoleucina, glutamina, asparagina, cisteína, prolina, leucina, glicina) y un grupo amino (NH_2) con un puente de sulfuro entre las dos cisteínas. La estructura de la oxitocina es muy similar a la de la arginina vasopresina, únicamente difieren en dos aminoácidos [Cys-Tyr-Phe (fenilalanina)-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg (arginina)-Gly-NH_2]. A los neuropéptidos compuestos por nueve aminoácidos también se los conoce como nonapéptidos.

Tanto la oxitocina como la vasopresina se sintetizan en las células magnocelulares neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se liberan a través de la hipófisis posterior (neurohipófisis) a la periferia. A parte de esta vía, el núcleo paraventricular también puede liberarlas al interior del cerebro, complementado su papel de hormona con el de neuromodular o neurotransmisor, que incide directamente en la actividad cerebral y, consecuentemente, en la conducta (Fig. 26-9).

Como hormonas liberadas por la neurohipófisis al sistema circulatorio, se han relacionado principalmente con procesos implicados en el parto y la lactancia (oxitocina), así como con la vasoconstricción o la antidiuresis (vasopresina) (v. cap. 22). Recientemente se han empezado a diseminar sus funciones como neuromoduladores/neurotransmisores. Entre otras fun-

› Los neuropéptidos oxitocina y vasopresina dependen completamente de las hormonas sexuales tanto para su acción como para su síntesis. Mientras la testosterona es crítica para la síntesis de vasopresina, el estradiol es importante para la síntesis de oxitocina. Sin embargo, estos efectos no son tan simples, ya que la testosterona puede convertirse en estradiol gracias a la acción de una enzima llamada aromatasa.

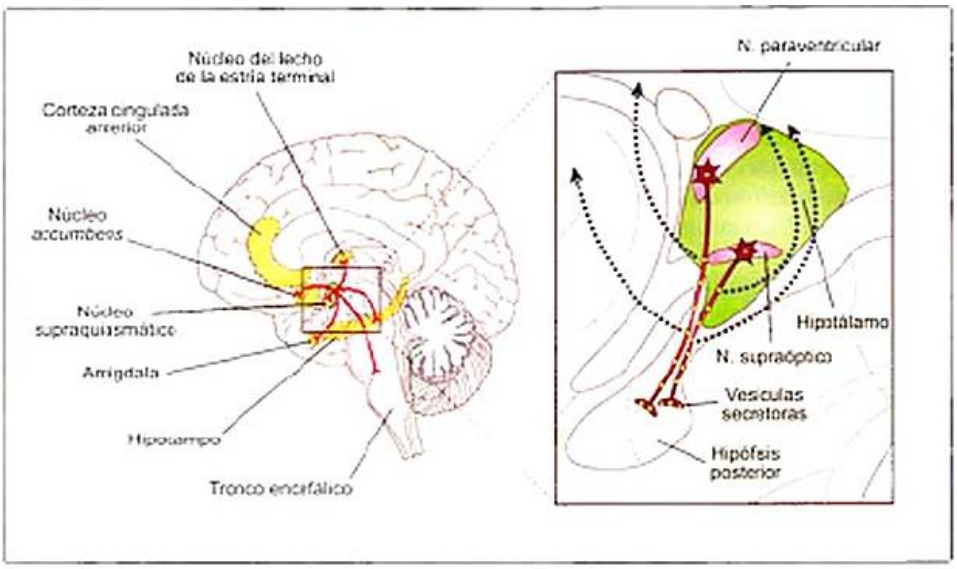


Figura 26-9. La oxitocina y la vasopresina se sintetizan en las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y viajan a lo largo de las proyecciones axonales a la parte posterior de la glándula pituitaria (también conocida como hipófisis posterior o neurohipófisis), donde se almacenan en vesículas secretoras y se liberan a la circulación periférica. Además de su liberación por las terminaciones axonales, también pueden ser liberadas por las dendritas al espacio extracelular, lo cual da por resultado no sólo una acción local, sino también la difusión a lo largo del cerebro para alcanzar regiones diana lejanas (indicadas con flechas punteadas). Es más, determinadas neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular también producen oxitocina y vasopresina y la proyectan directamente a otras regiones del cerebro. En el cerebro, la oxitocina y la vasopresina viajan a lo largo de las proyecciones axonales desde las neuronas parvocelulares del hipotálamo a diferentes áreas, incluyendo la amígdala, el hipocampo, el estriado, el núcleo supraquiasmático, el núcleo cama de la estría terminal y el tronco encefálico –donde actúan como neuromoduladores o neurotransmisores y, por lo tanto, inciden en la neurotransmisión en estas áreas, por ejemplo, modulando la actividad de determinadas regiones de la amígdala central.

ciones, estas sustancias afectan varios procesos implicados en la cognición social, la memoria, la conducta maternal, la excitación sexual, el manejo del estrés, la ingesta, la regulación cardiovascular o la termorregulación. En el capítulo 22 se ha realizado una descripción exhaustiva de su implicación en la conducta sexual y parental, en este capítulo se enfatizará su papel dentro del campo de la cognición social.

Oxitocina y vasopresina: las hormonas del amor y de la guerra

El papel de la vasopresina y la oxitocina en la cognición social se ha estudiado de manera sistemática en animales, pero sus funciones en la conducta social humana permanecían relativamente inexploradas hasta hace poco. Los resultados derivados de estudios en animales demuestran que ambos nonapéptidos están implicados, entre otros, en la percepción y el reconocimiento social, así como en la conducta de afiliación y en la formación de vínculos sociales. Conjuntamente, estos hallazgos motivaron la realización de estudios acerca de los efectos cerebrales de los neuropéptidos en la cognición y la conducta prosocial humana. Tanto es así, que en las últimas décadas se han cuadriplicado las investigaciones en el tema. Hasta la fecha, los hallazgos sugieren que los efectos de la vasopresina y la oxitocina observados en animales son también aplicables a la interacción social humana. Como se verá de manera detallada en los apartados siguientes, estos estudios revelan que los neuropéptidos también están implicados en aspectos como la confianza, la atención y la percepción de expresiones faciales o la habilidad de inferir el estado emocional de otra persona. Por ejemplo, se ha observado que tras inhalar oxitocina, las personas invierten más dinero en personas desconocidas (incluso cuando estas personas las traicionan económicamente), se produce un incremento del contacto ocular y se optimiza la capacidad de inferir los pensamientos y emociones del otro.

Los estudios realizados sobre el efecto de la vasopresina en seres humanos son menos extensos, pero no por eso menos alentadores. Éstos sugieren efectos conductuales similares a los obtenidos en investigación animal, remarcando la importancia de la vasopresina en la comunicación social, especialmente en la conducta agresiva y de afiliación. Por ejemplo, se ha observado que, en varones, la inhalación de vasopresina induce expresiones faciales agonistas ante la percepción de varones desconocidos, mientras que en mujeres la vasopresina promueve respuestas faciales de afiliación ante la percepción de mujeres desconocidas.

El entusiasmo sobre las funciones de estas hormonas sociales no ha quedado confinado a la bibliografía científica sino que ha llegado a la prensa popular y al público general. En la web se ha bautizado a la oxitocina como «la hormona del amor» y algunos autores se han referido a la vasopresina como «la hormona de la guerra», debido a su implicación en la conducta agresiva. Sin embargo, los avances recientes indican que las funciones de las famosas neurohormonas son mucho más complejas de lo que inicialmente se pensaba. Ambas sustancias interactúan con otras hormonas y sus efectos parecen estar modulados por variables individuales y contextuales. Es más, en ocasiones, la vasopresina produce efectos similares a los observados tras la administración de oxitocina, es decir, promueve la conducta de afiliación, mientras que en otras parece producir efectos contrarios, induciendo la respuesta agresiva.

En apartados siguientes se presentarán las investigaciones más relevantes acerca de las funciones de la oxitocina y la vasopresina en la cognición social. Se comenzará mostrando los

hallazgos derivados de estudios conductuales, tanto correlacionares como experimentales, acerca de los efectos de la oxitocina y la vasopresina en el procesamiento de expresiones faciales, la inferencia de emociones y en la creación y mantenimiento de vínculos de afiliación. Posteriormente, se describirán los resultados obtenidos mediante estudios de neuroimagen, es decir, cómo la sustancia modula la actividad en determinadas áreas cerebrales, en concreto, en regiones del «cerebro social». Finalmente se mencionarán las implicaciones que tienen estos hallazgos de cara al desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos dirigidos a paliar o mejorar los déficits sociales en pacientes con alteraciones es la esfera social.

Estudios conductuales

Como en el caso de la testosterona, los primeros estudios acerca de las funciones de la oxitocina y la vasopresina se dedicaron a analizar la relación entre los niveles plasmáticos de dichas hormonas y la conducta observada. Varios de los estudios correlacionales hallaban una asociación entre niveles altos de oxitocina plasmática y variables conductuales implicadas en la confianza y la credibilidad. En la misma línea, pacientes con acusadas deficiencias en la cognición social, como pacientes con trastorno del espectro autista o pacientes con esquizofrenia, mostraban atenuación de los niveles periféricos de oxitocina. Sin embargo, no está claro que la cantidad de oxitocina y vasopresina en sangre esté relacionada con la función de los neuropéptidos en el sistema nervioso central. Como alternativa, algunos autores se dedicaron a medir los niveles de estos compuestos en el líquido cefalorraquídeo. Utilizando este procedimiento, claramente invasivo, se demostró, por ejemplo, que los niveles de vasopresina correlacionaban de manera positiva con los antecedentes de agresión en pacientes con trastorno límite de la personalidad: a mayor vasopresina, mayor agresividad.

Con el objetivo de solventar el problema de la inferencia causal, las investigaciones posteriores utilizaron la administración intranasal de oxitocina o vasopresina para investigar las acciones centrales de los neuropéptidos en la conducta humana. Los estudios experimentales resultantes de esta metodología han sido y están siendo muy fructíferos.

> A diferencia de las hormonas esteroideas, los neuropéptidos no traspasan tan fácilmente la barrera hematoencefálica. Además, las inyecciones o administraciones sublinguales modifican los niveles circulantes en sangre, lo cual produciría un enorme espectro de efectos colaterales indeseables. Un estudio de Born et al., en 2002, demostró que algunos neuropéptidos (como la melanocortina, la vasopresina y la insulina), cuando se administran intranasalmente llegan al líquido cefalorraquídeo del cerebro en 30 minutos aproximadamente, sin afectar los niveles sanguíneos periféricos. Estos hallazgos abrieron una nueva línea de estudios dedicados a analizar los efectos que tiene la inhalación de neuropéptidos en la cognición social en población normal, pero, importantemente, también iniciaron una serie de investigaciones dirigidas a estudiar las potenciales aplicaciones clínicas de estos compuestos.

En cuanto a los estudios experimentales, hasta la fecha cuatro estudios han examinado los efectos de la oxitocina en el procesamiento de expresiones faciales y, con una única excepción, los resultados indican que la oxitocina incrementa el tiempo dedicado a prestar atención a la región de los ojos (v. cap. 25). Como dice el famoso proverbio popular, «los ojos son el espejo del alma»; en efecto, los ojos son el elemento más importante para identificar emociones en los demás. Esto sugiere que la oxitocina incrementa la motivación por identificar el estado emocional de las personas. Pero, ¿mejora también la identificación de las emociones?

> La mayoría de los estudios que analizan el efecto de la oxitocina en la capacidad de decodificar signos sociales sutiles, como expresiones faciales emocionales, utilizan el test *Reading the Mind in the Eyes*, desarrollado por Baron-Cohen en 1997. Este test, diseñado para evaluar cognición social en adultos con trastorno del espectro autista, parece ser un buen indicador de la teoría de la mente. Básicamente, consta de fotos que captan la región de los ojos de diferentes personas. Los participantes, basándose en la información de los ojos, han de indicar qué piensa o siente la persona de la foto.

> El estudio de Van Honk, explicado con más detalle en el recuadro 26-10 sugiere que, a diferencia de la oxitocina, la testosterona disminuye la capacidad de inferir las emociones de los demás a partir de su expresión facial. Conjuntamente, estos resultados parecen indicar que, en determinadas condiciones, testosterona y oxitocina operan de manera antagonista.

De acuerdo con los hallazgos actuales, la oxitocina mejora la capacidad de los individuos para inferir las emociones de los demás a partir de la región de los ojos, tanto en participantes sanos como en participantes del espectro autista. Sin embargo, los efectos de la oxitocina parecen depender de la dificultad de la tarea. Por ejemplo, en el estudio de Domes et al. explicado en el recuadro 26-14, la oxitocina sólo mejoraba la ejecución en los ítems más difíciles, esto es, en fotos en las que menos del 70 % de los participantes acertaron en condiciones basales. Algo parecido ocurre en el estudio de Guas-

Recuadro 26-14. La oxitocina mejora la inferencia emocional

En el estudio de Domes et al., publicado en 2007 en *Biological Psychitry* se utilizó un diseño intrasujeto, a doble ciego y controlado con placebo. En concreto, se evaluó la capacidad de mentalización a partir del test *Reading the Mind in the Eyes* en 30 varones sanos antes de la inhalación de oxitocina y después de inhalarla. En comparación con el placebo, la administración de oxitocina intranasal incrementó el número de aciertos en la prueba, especialmente de los estímulos más difíciles (fotos que se acertaban menos de un 70 % de las veces en la condición de control).

tella et al. realizado en adolescentes con trastorno del espectro autista (v. Recuadro 26-15). Los individuos con trastorno del espectro autista fallaban en la identificación tanto de los ítems considerados fáciles como de los ítems considerados difíciles durante la condición de control. Sin embargo, mejoraban en la identificación en los ítems considerados fáciles tras la administración de oxitocina. Aunque en principio estos dos estudios parezcan contradictorios, no lo son si se considera la posibilidad de que los ítems fáciles son en realidad difíciles para los individuos con trastorno autista. Finalmente, el estudio de Bartz et al., de 2010, indica que, en comparación con el placebo, la oxitocina mejora la identificación emocional sólo en aquellos individuos con puntuaciones bajas en tests que miden cognición social (v. Recuadro 26-16).

Recuadro 26-15. La oxitocina mejora la inferencia emocional en pacientes del espectro autista

Guastella et al. (2010) utilizaron el mismo diseño y la misma tarea que en el estudio de Domes et al. para evaluar el efecto de la administración intranasal de oxitocina en 16 varones jóvenes que padecían trastorno autista o Asperger. En comparación con placebo, la administración de oxitocina mejoró la ejecución en el test *Reading the Mind in the Eyes*. Sin embargo, esta mejora sólo fue significativa en aquellos ítems considerados fáciles. No se observó ningún efecto de la oxitocina en los ítems considerados difíciles. Este estudio supuso la primera evidencia acerca de la potencial utilización del neuropéptido para mejorar la comunicación social en pacientes con trastorno del espectro autista.

Recuadro 26-16. La oxitocina mejora la inferencia emocional en individuos sanos con rasgos autísticos

En el Estudio de Bartz et al., publicado en 2010 en *Psychological Science*, los autores utilizaron un diseño intrasujeto, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos de la oxitocina en 27 varones sanos. A diferencia de los estudios de Domes et al. y Guastella et al., en este estudio no se utilizó el test *Reading the Mind in the Eyes*, sino una tarea caracterizada por su elevada validez ecológica, que permitía calcular el grado de precisión en la capacidad de inferir estados emocionales. Durante la tarea en cuestión, los participantes veían videos de diferentes individuos que discutían eventos emocionales. Mientras visualizaban los videos debían puntuar, de manera continua, qué tan positivamente o negativamente se sentía la persona del video. El grado de precisión de inferencia se calculaba en función de la relación entre estas puntuaciones continuas y las puntuaciones que los protagonistas de los videos se adjudicaron, también de manera continua, en el momento de la grabación. Los resultados derivados de este estudio indicaron que la administración de oxitocina mejoraba la inferencia emocional, en comparación con placebo, sólo en aquellos individuos con puntuaciones elevadas en pruebas que miden rasgos autísticos y que, presumiblemente, presentan una capacidad de mentalización basal baja.

En individuos con una elevada cognición social, la oxitocina no ejerce ninguna mejora. Conjuntamente, estos hallazgos indican que la oxitocina mejora el reconocimiento de las emociones y las intenciones de los demás sólo en ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando el grado de dificultad de la tarea es elevado, pero asequible para las capacidades del individuo. Si las demandas exceden las capacidades de la persona, la oxitocina no produce ninguna mejora observable.

Además de los efectos de la oxitocina en el reconocimiento emocional, la bibliografía en animales sugiere que el neuropéptido promueve la conducta de afiliación social y ayuda a los animales a superar su tendencia a evitar la proximidad física. Confiar en otra gente puede considerarse como un indicador de aproximación social en seres humanos. Basándose en los hallazgos en modelos animales, varios estudios se han dedicado a investigar los efectos prosociales de la oxitocina en seres humanos, analizando su papel en aspectos como el nivel de confianza o de generosidad.

¡ En general, los resultados sugieren que la oxitocina incrementa la confianza en los demás y la cooperación.

En el primer estudio que investigó el papel de la oxitocina en la confianza interpersonal, los autores evaluaban la inclinación de los participantes a fiarse económicamente de otros participantes. Este estudio, de Kosfeld et al. (2005), demostró que los individuos que inhalaban oxitocina mostraban niveles más elevados de confianza en los demás en juegos económicos (Recuadro 26-17). Tres años más tarde, Baumgartner et al. demostraron que los niveles altos de confianza inducidos por la inhalación de oxitocina persistían a pesar de que la persona en la que tenían que confiar les traicionara económicamente (v. Recuadro 26-18).

› Las investigaciones sugieren que hay interacciones funcionales entre los neuropéptidos oxitocina y vasopresina y otros sistemas de señalización hormonal y de neurotransmisión cerebral, incluyendo las hormonas gonadales y los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico. Por ejemplo, en animales, la expresión de receptores de oxitocina en el sistema límbico es sensible a los efectos de los esteroides gonadales. Los estrógenos aumentan la expresión de receptores de oxitocina, estimulan la liberación de oxitocina por las neuronas hipotalámicas e incrementan la unión de la oxitocina a los receptores amigdalares. Es más, los efectos de la oxitocina en el procesamiento afectivo y la ansiedad están mediados por las neuronas serotoninérgicas. Además, las células de oxitocina del hipotálamo expresan receptores dopaminérgicos, y las vías de dopamina y oxitocina convergen en la corteza prefrontal medial que, como se ha visto, es una de las regiones clave del «cerebro social».

En comparación con los estudios sobre los efectos de la oxitocina en la cognición social, el número de experimentos dedicados a investigar el efecto de la vasopresina en la inte-

Recuadro 26-17. La oxitocina incrementa la conducta de confianza

En el estudio de Kosfeld et al., publicado en 2005 en *Nature*, 128 varones recibían una dosis de oxitocina intranasal o placebo de manera aleatoria y utilizando un diseño a doble ciego. Tras la dosis los participantes jugaban a una variante del dilema del prisionero llamada «Juego de confianza». En este juego, cada jugador recibe una cantidad de dinero y debe decidir si invierte o no dinero en el otro jugador, un desconocido. Cuando el jugador 1 invierte en el otro jugador, la cantidad de dinero se triplica, pero está en la mano del otro jugador 2 compartir o no. La cantidad de dinero invertido es un indicador del grado de confianza depositado en el otro jugador: si la confianza es baja se invertirá menos, ya que nada asegura que el otro jugador vaya a recompensar la inversión. Kosfeld et al. simplemente compararon el grado de confianza en individuos que recibían dosis de oxitocina con el de aquellos que recibían placebo. La hipótesis era que los inversores en el grupo de oxitocina transferirían más dinero que los inversores en el grupo placebo. La oxitocina incrementó la conducta de confianza. En promedio la transferencia aumentó un 17 % en el grupo de oxitocina y casi la mitad de los individuos en este grupo mostraron confianza máxima (máximo nivel de inversión en el otro jugador), mientras que en el grupo placebo tan sólo el 21 % de los participantes mostraron confianza absoluta. Es más, para excluir la explicación alternativa de que la oxitocina disminuye la aversión al riesgo, se llevó a cabo un segundo experimento en que los inversores jugaban contra un ordenador, manteniendo así el componente de riesgo pero eliminando el componente de confianza. No se observaron evidencias de que la oxitocina aumentase la conducta arriesgada en general, sugiriendo así la especialización del neuropéptido en la conducta de confianza aplicada a las interacciones sociales. Este estudio supuso la primera evidencia acerca de la capacidad de la oxitocina para facilitar la comunicación prosocial humana.

Recuadro 26-18. Los efectos de la vasopresina sobre la respuesta a expresiones emocionales son sexualmente dimórficos

Thompson et al. publicaron dos estudios (2004, 2006) que presentaron características comunes, no obstante el de 2006 es de especial interés porque evalúa explícitamente los efectos sexualmente dimórficos de la vasopresina en la conducta socioemocional humana.

Thompson y colaboradores demostraron que la administración intranasal de vasopresina afectaba la comunicación social de manera diferente en varones que en mujeres. En el estudio de 2004, los autores demostraron que la respuesta electromiográfica del músculo corrugador de la ceja –implicado en el gesto de agresión o rechazo– a caras neutras se incrementaba en seres humanos tras la administración de vasopresina. Este hallazgo fue interpretado como un indicador de que la vasopresina promueve la respuesta agresiva. En el estudio de 2006, los autores aplicaron la misma metodología a una muestra de varones y mujeres, ya que los estudios en animales demostraban que las funciones de la vasopresina son sexualmente dimórficas. Se utilizó un diseño a doble ciego, en el que los participantes recibían vasopresina o placebo. Se midió la actividad electromiográfica facial en respuesta a fotos de expresiones faciales emocionales de personas del mismo género que el del participante. Los resultados indicaron que la vasopresina influía la respuesta electromiográfica a expresiones faciales de manera diferente en varones que en mujeres. Como en el estudio anterior, la vasopresina incrementó la respuesta del músculo corrugador de la ceja a expresiones faciales de varones. Sin embargo, en mujeres la vasopresina inhibió la respuesta del corrugador de la ceja y estimuló el músculo cigomático asociado a la sonrisa, lo que sugiere un incremento de la conducta de afiliación.

Recuadro 26-19. La oxitocina incrementa la confianza disminuyendo la activación amigdalar

En el estudio de Baumgartner et al., publicado en 2008 en *Neuron*, los autores utilizaron la RMI para evaluar los efectos de la administración intranasal de oxitocina en 49 varones asignados al azar a la condición de placebo o de oxitocina. Como en el caso del estudio de Kosfeld, los participantes llevaban a cabo juegos de confianza y juegos de lotería mientras se analizaba el patrón de actividad cerebral. En condición de placebo los participantes disminuían su grado de confianza cuando ésta era traicionada económicamente. Dicha reducción iba acompañada por un incremento de la actividad amigdalar. Sin embargo, cuando los participantes inhalaban oxitocina y eran traicionados económicamente, no reducían su grado de confianza ni tampoco mostraban un incremento de la actividad amigdalar en respuesta a la traición. Interesantemente, la administración de oxitocina no sólo moduló la activad de áreas implicadas en el procesamiento emocional (como la amigdala y otras estructuras del cerebro medio), sino también del núcleo caudado, una región que ha sido relacionada con el procesamiento del refuerzo y la adaptación conductual (v. cap. 21).

racción social humana es reducido. Como en el caso de la oxitocina, los efectos de la vasopresina también parecen estar modulados por variables individuales, entre ellas, el género. Por ejemplo, se ha demostrado que en varones la inhalación de vasopresina incrementa la respuesta facial negativa (medida a partir de la actividad del músculo corrugador de la ceja *(corrugator supercilii)*, que se activa cuando se frunce el ceño) en respuesta a expresiones faciales neutras, mientras que en mujeres induce la respuesta facial positiva (medida a partir de la actividad del músculo cigomático *(zygomaticus)* implicado en la sonrisa) ante expresiones faciales (Recuadro 26-18).

Estudios de neuroimagen

Basándose en los hallazgos conductuales, así como en la bibliografía en neuroquímica animal, los trabajos iniciales en neuroimagen se centraron en evaluar el efecto de la administración de oxitocina en la actividad de la amígdala. El primer estudio de neuroimagen sobre el tema utilizó una tarea que, en estudios anteriores, había demostrado inducir actividad en la amígdala. En concreto, se trata de una tarea de reconoci-

> En resumen, en el momento actual es precipitado extraer conclusiones acerca de los efectos sociales de la oxitocina y la vasopresina en seres humanos. Sin embargo, los resultados de los estudios son, hasta la fecha, congruentes con la visión de que la oxitocina incrementa la motivación para iniciar interacciones sociales, mejorando la decodificación de señales emocionales y promoviendo la capacidad de tomar riesgos en términos de conducta cooperativa y de confianza. Con respecto al papel de la vasopresina, los pocos estudios publicados sugieren que en varones tiene efectos opuestos a la oxitocina, promoviendo la aversión o el rechazo social. Finalmente, es importante remarcar que los efectos de estas sustancias sobre la cognición social humana parecen estar fuertemente modulados por factores situacionales (como la dificultad de la tarea) e individuales (como el nivel de cognición social del que parte el individuo, o el género).

miento emocional implícito que requiere el procesamiento de estímulos amenazantes sociales (expresiones faciales de amenaza) y no sociales (escenas amenazantes). La administración intranasal de oxitocina no mostró ningún efecto en la ejecución de la tarea ni en las puntuaciones de ansiedad o de *arousal*, pero redujo la actividad de la amígdala derecha ante las dos clases de estímulos. Es más, la oxitocina disminuyó la conectividad funcional entre la amígdala y determinadas regiones del tronco encefálico, un efecto opuesto al observado tras la administración de testosterona (v. nota siguiente). Este estudio proporcionó la primera evidencia en seres humanos de que la oxitocina podría ejercer sus efectos mediante la modulación de vías límbicas centradas en la amígdala. Estudios posteriores reprodujeron la reducción de la actividad amigdalar utilizando estímulos y aproximaciones experimentales diferentes.

> Como se comentó en el recuadro 26-12, en el estudio de Hermans et al. publicado en 2008 se observó una mayor conectividad entre la amígdala y el tronco encefálico en respuesta a caras de amenaza tras la administración de testosterona.

Juntamente con las investigaciones dirigidas a evaluar el efecto de la oxitocina en la actividad cerebral durante tareas relacionadas con el procesamiento emocional de caras, los investigadores también se han interesado en estudiar los efectos que tiene la sustancia en el patrón de actividad cerebral implicado en juegos de confianza económica. De acuerdo con los hallazgos conductuales, los estudios de neuroimagen indican que la oxitocina incrementa la tolerancia a la traición inhibiendo la actividad en la amígdala (Kosfeld, 2e, 19).

Es importante remarcar que la mayoría de los estudios de neuroimagen utilizan muestras exclusivamente masculinas. Únicamente existe un estudio de neuroimagen que analice el efecto de la administración intranasal de oxitocina en la activación cerebral en mujeres. Controlando por posibles factores confusionales, como el ciclo menstrual, las hormonas contraceptivas o el patrón de fijación de la mirada, los autores encontraron un incremento específico en la actividad de la amígdala izquierda en respuesta a expresiones faciales amenazantes. Esta discrepancia sugiere la existencia de un dimorfismo sexual que probablemente refleja una interacción entre los efectos de las hormonas esteroideas y los efectos de la oxitocina, aunque los datos hasta el momento no son suficientes para extraer interpretaciones concluyentes.

En contraste con la oxitocina, los estudios de neuroimagen que utilizan vasopresina son escasos. Hasta la fecha, sólo dos estudios han investigado las influencias de la administración de vasopresina en la actividad cerebral. En ambos estudios, se administró vasopresina o placebo por vía intranasal a individuos masculinos sanos antes de ser escaneados.

> Aunque los estudios actuales apoyan la hipótesis general de la que la amígdala es el principal sitio de acción de la oxitocina, también indican que un modelo simple no puede explicar los mecanismos que subyacen a los efectos prosociales producidos por esta neurohormona. Estructuras del cerebro medio y del estriado también parecen ser diana de los efectos de la oxitocina.

En el primer estudio, los participantes llevaban a cabo una tarea de emparejamiento de expresiones emocionales. Aunque el tratamiento con vasopresina no tuvo efectos detectables en la actividad amigdalar, abolió la típica desactivación de la corteza cingulada subgenual, una región que, según parece, está implicada en la modulación de la actividad de la amígdala.

En un segundo estudio, la vasopresina indujo una alteración específica en la unión temporoparietal izquierda –un nodo clave de la red de la teoría de la mente– durante una tarea de reconocimiento social implícito. Concretamente, se trataba de una tarea en la que los participantes tenían que emparejar dos fotos socialmente relevantes (caras o escenas) con una foto central.

En conjunto, estos dos estudios identifican un efecto predominantemente cortical de la administración de vasopresina en seres humanos.

> La vasopresina parece actuar sobre regiones clave de la cognición social (unión temporoparietal) y del sistema límbico (cingulado anterior), mientras que la oxitocina parece estar centrada mayoritaria, aunque no exclusivamente, en la amígdala.

Neuropéptidos como tratamiento farmacológico

Como se ha ido analizando, los neuropéptidos oxitocina y vasopresina modifican la actividad en regiones cerebrales implicadas en la cognición social y, consecuentemente, modifican la atención a estímulos sociales, la identificación de expresiones emocionales y la conducta de afiliación, entre otros procesos. Estas evidencias preliminares han propagado el optimismo acerca de la utilización de oxitocina como tratamiento farmacológico para paliar o mejorar la cognición social en pacientes con

autismo o esquizofrenia, así como para facilitar la confianza y la reducción de la ansiedad social en alteraciones como la fobia social o los trastornos límite de la personalidad.

Hasta la fecha, los estudios preclínicos en pacientes con diferentes trastornos mentales asociados a alteraciones sociales muestran resultados prometedores tras una única dosis de oxitocina intranasal. Es más, datos genéticos recientes empiezan a proporcionar evidencia de que la funcionalidad de estos neuropéptidos está alterada en algunos de los trastornos mencionados. Paralelamente, los hallazgos convergentes acerca de los efectos de la oxitocina sobre la actividad amigdalar sugieren que la administración del neuropéptido podría utilizarse como tratamiento de enfermedades psiquiátricas relacionados con alteraciones en la amígdala.

Además de los estudios realizados hasta la fecha, en la actualidad se está llevando a cabo una larga lista de ensayos clínicos cuyo objetivo es desarrollar y evaluar aproximaciones clínicas basadas en la administración de oxitocina y vasopresina (v. Material web, Contenido complementario. Neuropéptidos como tratamiento farmacológico).

CONCLUSIÓN

El entorno social requiere de los seres humanos una gran atención, tiempo y energía, y solicita la actividad de un cerebro sofisticado para identificar y analizar las señales sociales, procesarlas y evaluarlas, a fin de inferir los deseos y las intenciones de nuestros congéneres, para usar estas inferencias en una predicción de la conducta de los demás, tomar decisiones y actuar en consecuencia (v. cap. 27). En este apartado se han revisado algunos de los hallazgos en cuatro áreas de neurociencia social que revelan las bases neurológicas de estos procesos. También se ha señalado el efecto que ejercen determinados compuestos químicos sobre la cognición social. En particular se ha visto cómo la testosterona, la oxitocina y la vasopresina modulan el procesamiento de expresiones faciales, la inferencia emocional y las conductas de afiliación mediante su efecto en la actividad y la conectividad de regiones límbicos (especialmente la amígdala) y corticales (como la corteza prefrontal medial o la unión temporoparietal). Por último, se han presentado datos que sugieren que, en un futuro, estas sustancias podrían ser utilizadas para tratar trastornos psiquiátricos con alteraciones en la cognición social.

Sin embargo, a pesar de los progresos realizados hasta ahora por la neurociencia social, lo cierto es que esta disciplina todavía se encuentra en su más tierna infancia, y que los próximos años prometen un desarrollo mucho más amplio y profundo del conocimiento de la cognición social. No obstante, el conocimiento adquirido hasta el momento ya permite configurar un modelo de cognición social coherente y robusto, de tal modo que se pueden explicar muchos fenómenos de la conducta social de los seres humanos de manera más completa que en el pasado.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J et al. The «Reading the Mind in the Eyes» Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:241–51.

Bartz JA, Zaki J, Bolger N et al. Oxytocin selectively improves empathic accuracy. Psychol Sci 2010;21:1426–8.

Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A et al. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. Neuron 2008;58:639–50.

Born J, Lange T, Kern W et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. Nat Neurosci 2002;5:514–6.

Bos PA, Terburg D, Van Honk J. Testosterone decreases trust in socially naïve humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:9991–5.

Call J, Tomasello M. Does chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. Trends Cogn Sci 2008;12:187–92.

Calvo-Merino B, Grezes J, Glaser DE et al. Seeing or doing? Influence of visual and motor familiarity in action observation. Curr Biol 2006;16:1905–10.

Costa A, Torrero S, Oliveri M, Caltagirone C. Prefrontal and temporoparietal involvement in taking others' perspective: TMS evidence. Behav Neurol 2008;19:71–4.

di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L et al. Understanding motor events: a neurophysiological study. Exp Brain Res 1992;91:176–80.

Domes G, Heinrichs M, Michel A et al. Oxytocin improves «mind-reading» in humans. Biol Psychiatry 2007;61:731–3.

Domes G, Lischke A, Berger C et al. Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. Psychoneuroendocrinology 2010;35:83–93.

Ferrari PF, Visalberghi E, Paukner A et al. Neonatal imitation in rhesus macaques. PLoS Biol 2006;4:e302.

Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, Frith CD. Imaging the intentional stance in a competitive game. Neuroimage 2002;16:814–21.

Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. Biol Psychiatry 2010;67:692–4.

Hermans EJ, Putman P, Baas JM et al. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. Psychoneuroendocrinology 2007;32:1052–61.

Iacoboni M, Woods RP, Brass M et al. Cortical mechanisms of human imitation. Science 1999;286:2526–8.

Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, Decety J. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. Neuropsychologia 2006;44:752–61.

Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS et al. Neural correlates of self-reflection. Brain 2002;125:1808–14.

Keysers C, Wicker B, Gazzola V et al. A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. Neuron 2004;42:335–46.

Kohler E, Keysers C, Umilta MA et al. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. Science 2002;297:846–8.

Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ et al. Oxytocin increases trust in humans. Nature 2005;435:673–6.

Lamm C, Batson CD, Decety J. The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. J Cogn Neurosci 2007;19:42–58.

McCabe K, Houser D, Ryan L et al. A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:11832–5.

Meltzoff AN, Moore MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. Science 1977;198:75–8.

Meltzoff AN, Moore MK. Newborn infants imitate adult facial gestures. Child Dev 1983;54:702–9.

Mitchell JP, Heatherton TF, Macrae CN. Distinct neural systems subserve person and object knowledge. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:15238–43.

Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. Neuron 2006;50:655-63.

Morrison I, Lloyd D, di Pellegrino G, Roberts N. Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? Cogn Affect Behav Neurosci 2004;4:270-8.

Ramachandra. Recurso web TED. Ideas worth spreading. http://www.youtube.com/watch?v=tlIpwkzTRG5E

Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporoparietal junction in «theory of mind». Neuroimage 2003;19:1835-42.

Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of right temporoparietal junction. Neuropsychologia 2005;43:1391-9.

Schiller D, Freeman JV, Mitchell JP, et al. A neural mechanism of first impressions. Nature Neuroscience 2009;12:508-14.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science 2004;303:1157-62.

Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, et al. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature 2006;439:466-9.

Tamir DI, Mitchell JP. Neural correlates of anchoring-and-adjustment during mentalizing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 June 15;107(24):10827-32.

Thompson R, Gupta S, Miller K, et al. The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication. Psychoneuroendocrinology 2004;29:35-48.

Thompson RR, George K, Walton JC, et al. Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:7889-94.

Todorov A, Baron SG, Oosterhof NN. Evaluating face trustworthiness: a model based approach. Soc Cogn Affect Neurosci 2008;3:119-27.

Umilta MA, Kohler E, Gallese V, et al. I know what you are doing: a neurophysiological study. Neuron 2001;31:155-65.

Van Honk J, Schutter DJ, Bos PA, et al. Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:3448-52.

Van Honk J, Terburg D, Bos PA. Further notes on testosterone as a social hormone. Trends Cogn Sci 2011;15:291-2.

Van Honk J, Tuiten A, Verbaten R, et al. Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. Horm Behav 1999;36:17-24.

Van Wingen G, Mattern C, Verkes RJ, et al. Testosterone reduces amygdala-orbitofrontal cortex coupling. Psychoneuroendocrinology 2010;35:105-13.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, et al. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. Neuron 2003;40:655-64.

Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. Cognition 1983;13:103-28.

Revisiones

Adolphs R. Social cognition and the human brain. Trends Cogn Sci 1999;3:469-79.

Adolphs R. The neurobiology of social cognition. Curr Opin Neurobiol 2001;11:231-9.

Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. Trends Cogn Sci 2011;15:301-9.

Bernhardt BC, Singer T. The neural basis of empathy. Annu Rev Neurosci. 2012;35:1-23.

Bird CM, Castelli F, Malik O, et al. The impact of extensive medial frontal lobe damage on «Theory of Mind» and cognition. Brain 2004;127:914-28.

Cacioppo JT, Berntson GG. Social psychological contributions to the decade of the brain: doctrine of multilevel analysis. American Psychologist 1992;47:1019-1028.

Decety J, Svetlova M. Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy. Dev Cogn Neurosci. 2012 Jan;2(1):1-24. doi: 10.1016/j.dcn.2011.05.003. Epub 2011 May 23.

Eisenegger C, Haushofer J, Fehr E. The role of testosterone in social interaction. Trends Cogn Sci 2011;15:263-71.

Engen HG, Singer T. Empathy circuits. Curr Opin Neurobiol. 2012 Dec 5. doi:pii: S0959-4388(12)00165-1. 10.1016/j.conb.2012.11.003.

Frith CD, Frith U. Interacting minds –a biological basis. Science 1999;286:1692-5.

Frith CD, Frith U. The biological basis of social interaction. Curr Dir Psychol Sci 2001;10:151-5.

Frith CD, Frith U. The neural basis of mentalizing. Neuron 2006;50:531-4.

Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of «theory of mind». Trends Cogn Sci 2003;7:77-83.

Gallese V. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. Psychopathology 2003;36:171-80.

McCabe KA, Smith VL, LaTore M. Intentionality detection and «mindreading»: why does game form matter? Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:4404-9.

Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. Nat Rev Neurosci 2011;12:524-38.

Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. Nat Rev Neurosci 2001;2:661-70.

Singer T, Frith C. The painful side of empathy. Nat Neurosci 2005;8:845-6.

Libros

Cacioppo JT, Visser PS, Picket CL. Social neuroscience: people thinking about thinking people. Cambridge: MIT Press, 2006.

Dennett C. The intentional stance. Cambridge: MIT Press, 1987.

Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Steven MS. Social cognition. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. 3ª ed. New York: Norton, 2009; p. 599-634.

Hrdy SB. Mothers and others: the evolutionary origins of mutual understanding. Cambridge: Belknap Press, 2009.

Sperber D. Metarepresentations in an evolutionary perspective. En: Sperber D, ed. Metarepresentations: a multidisciplinary perspective. Oxford: Oxford University Press, 2000; p. 117-37.

Tomasello M. The cultural origins of human cognition. Cambridge: Harvard University Press, 1999.

Van Honk J. Neuroendocrine manipulation of the sexually dimorphic human social brain. En: Harmon-Jones E, Beer JS, eds. Methods in social neuroscience. Cap. 4. New York: The Guilford Press, 2009; p. 45-70.

Control ejecutivo, toma de decisiones, razonamiento y resolución de problemas

27

S. Carmona Cañabate y A. Moreno Alcázar

Resumen conceptual

- ✓ Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos cognitivos que nos permiten controlar y regular otras habilidades y conductas y que operan mayoritariamente de manera inconsciente. Este conjunto de procesos están sustentados principalmente por la corteza prefrontal y las conexiones que establece ésta con otras regiones corticales y subcorticales.
- ✓ Algunos de los datos más importantes sobre la importancia de estas funciones provienen de estudios de pacientes con lesiones cerebrales, especialmente, en regiones que conforman la corteza prefrontal. No obstante, la utilización de las técnicas de neuroimagen está permitiendo estudiar de una manera más pormenorizada estas habilidades y entender mejor su complejidad.
- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiará de manera detallada qué son las funciones ejecutivas; se describirá en profundidad el desarrollo, la anatomía y la funcionalidad del lóbulo frontal, así como los principales síndromes asociados a un mal funcionamiento de éste. Finalmente, se hará referencia a diferentes procesos cognitivos dependientes de un buen control ejecutivo, como la toma de decisiones, el razonamiento y la resolución de problemas.

Objetivos de aprendizaje

- Definir qué son las funciones ejecutivas y entender en qué situaciones son útiles.
- Conocer la anatomía y la funcionalidad del lóbulo frontal.
- Describir las principales disfunciones asociadas al lóbulo frontal.
- Comprender en qué consiste el proceso de la toma de decisiones y qué regiones cerebrales sustentan dicho proceso.
- Definir qué es el razonamiento y conocer los circuitos cerebrales subyacentes a esta capacidad cognitiva.
- Conocer los diferentes mecanismos que utilizados para resolver problemas y las regiones cerebrales asociadas a éstos.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Imagine el lector la siguiente situación: son las 20:00 horas y a las 21:30 tiene una cena en su casa con amigos. Llega a casa y enciende la radio para escuchar música mientras prepara la comida. Según la receta, debe tener el pollo en el horno unos 30 minutos, hervir arroz, y preparar una salsa. Mete el pollo en el horno: es la primera vez que utiliza ese horno, así que no sabe bien cómo funciona. Prueba con un par de botones, mientras se dice a sí mismo: «si es así, debería empezar a calentarse en un par de minutos». Mientras espera a ver qué ocurre con el horno, decide poner una olla con agua en el fuego para cocer el arroz y preparar los ingredientes para la salsa. Al preparar los ingredientes, se da cuenta de que no tiene suficiente sal. En ese preciso instante suena el teléfono: es uno de los comensales que le pide un favor: si puede recoger un paquete importante en el correo, que está debajo de su casa, antes de las 20:30. De repente, mientras continúa hablando por teléfono, se oye un corto pero agudo pitido procedente del horno. Empieza a notar algo de estrés. Necesita que su lóbulo frontal y otras regiones cerebrales lo ayuden a gestionar la situación: primero, regulando el estrés, y después, poniendo en marcha funciones ejecutivas. Se repite mentalmente «tranquilo, hay tiempo, sólo tienes que organizarte». Intenta inhibir el sonido de la música para poder concentrarse en lo que su amigo le dice. Divide sus recursos mentales para ser capaz de: *a*) comprobar que el agua no ha empezado a hervir, *b*) descifrar cómo funciona el horno y *c*) mantener una conversación coherente con su amigo, más allá de monosílabos. Planifica diferentes alternativas para conseguir sus objetivos: preparar la cena y ayudar a su amigo. Simula mentalmente qué ocurrirá si deja el pollo en el horno –una vez que descubra cómo funciona–, apaga el fuego y baja a comprar sal en la tienda de

la esquina a la vez que recoge el paquete de su amigo. Toma una decisión, establece una secuencia de acciones y la ejecuta, siendo consciente de que es posible que tenga que reajustarla para solventar imprevistos, por ejemplo, que haya mucha gente en el correo o que la tienda de la esquina esté cerrada.

Como muestra este ejemplo, gracias a la capacidad que tiene el lóbulo frontal para gestionar el funcionamiento de otras regiones cerebrales, el ser humano es capaz de interrumpir una respuesta emocional no adaptativa en una situación concreta (p. ej., la respuesta de estrés) y poner en marcha una serie de procesos mentales, llamados funciones ejecutivas. Estos procesos ayudan a la persona a planificar, coordinar y supervisar la conducta de manera flexible para conseguir sus objetivos.

Como su propio nombre indica, las funciones ejecutivas llevan a cabo tareas de supervisión y regulación, es decir, modulan la actividad de otros procesos cognitivos de manera flexible y dirigida a la consecución de objetivos. Por analogía, puede afirmarse que ciertas partes del cerebro, entre ellas el lóbulo frontal, se comportan como organismos ejecutivos gubernamentales. Estas áreas llevan a cabo un amplio espectro de funciones dedicadas a la planificación, la supervisión y la implementación de acciones. Las funciones ejecutivas ayudan a simular las consecuencias de diferentes actos, inhibir información irrelevante a fin de concentrarse en cosas importantes, decidir entre diferentes maniobras –sopesando las ventajas y los inconvenientes de cada una de ellas–, así como diseñar planes de acción, asegurar que se lleven a cabo, supervisarlos y, en caso necesario, modificarlos.

En general, el constructo *funciones ejecutivas* suele referirse a las funciones que reflejan actividad en el lóbulo frontal. De hecho, a menudo los términos frontal y ejecutivo se usan indistintamente. Sin embargo, a pesar de que la corteza prefrontal ha sido considerada durante mucho tiempo como la sede de las funciones ejecutivas, las investigaciones recientes, en particular las derivadas de los estudios de neuroimagen, ponen de manifiesto que estas funciones no están confinadas al lóbulo frontal. En realidad, son varios los sistemas cerebrales interrelacionados que se combinan para proporcionar un control de la conducta flexible y dirigirlo a la consecución de objetivos. Por otro lado, como se ha visto en capítulos anteriores, el lóbulo frontal no sólo está implicado en las funciones ejecutivas, sino que también está implicado en el refuerzo, en el procesamiento emocional y en la cognición social, entre otras funciones (v. caps. 21, 25 y 26).

> A pesar de que las funciones ejecutivas están ampliamente relacionadas con el lóbulo frontal, es importante señalar que no están confinadas exclusivamente a éste. Los estudios de neuroimagen demuestran la implicación de otras regiones, tanto corticales como subcorticales, en los procesos mentales que se engloban bajo el epígrafe funciones ejecutivas.

En los siguientes apartados se presentará una aproximación general al control ejecutivo y a sus sustratos neuronales. Se hará hincapié en el papel del lóbulo frontal, aunque también se remarcará cómo las conexiones entre éste y otras áreas corticales y subcorticales ayudan a organizar la conducta. Seguidamente, se analizará la contribución de cada uno de los sistemas en diferentes aspectos del control ejecutivo. Finalmente, se dedicarán los dos últimos apartados del capítulo a describir algunas funciones que requieren del control ejecutivo, como la toma de decisiones, el razonamiento y la resolución de problemas.

¿Qué son las funciones ejecutivas?

> Las funciones ejecutivas pueden definirse como un conjunto de procesos mentales que permiten controlar y regular otras habilidades y conductas. Las funciones ejecutivas son necesarias para dirigir las acciones a la consecución de objetivos concretos. Incluyen la capacidad de iniciar y finalizar acciones, monitorizar y cambiar la conducta en caso necesario, así como planificar la conducta futura cuando uno se enfrenta con tareas o situaciones nuevas. Este conjunto de habilidades también permite a la persona anticipar las consecuencias de sus actos y adaptarse a los cambios situacionales. Algunos autores consideran que la habilidad de formar conceptos y pensar de manera abstracta también forma parte de las funciones ejecutivas (Recuadro 27-1).

A primera vista, las funciones ejecutivas parecen cubrir procesos muy variados. Esta heterogenia ha dificultado el consenso entre los diferentes autores en cuanto a cómo se definen las funciones ejecutivas y qué subprocesos abarcan. Sin embargo, en casi todas las definiciones una idea central es que el control ejecutivo es importante para superar o reescribir conductas, que de otra manera se llevarían a cabo de forma más o menos automática. Es decir, si el cerebro no estuviese equipado con este conjunto de funciones, la conducta humana sería más o menos refleja y los seres humanos responderían de manera inflexible y estereotipada a los estímulos ambientales. Otro de los aspectos clave de las funciones ejecutivas es que suelen implementarse de forma mayoritariamente inconsciente. A continuación se expondrán más detalladamente cada uno de estos aspectos.

Recuadro 27-1. Procesos mentales que se engloban bajo el término funciones ejecutivas

- Fijar objetivos.
- Planificar el curso de acciones para conseguirlos.
- Mantener el plan en la memoria de trabajo a la vez que se ejecuta.
- Secuenciar los pasos que se han de seguir para conseguir los planes propuestos.
- Iniciar esos pasos y alternarlos.
- Monitorizar el progreso tanto en cuanto al ritmo como en cuanto a la calidad.
- Regular las respuestas atencionales y emocionales a los retos que puedan presentarse durante la ejecución.
- Modificar el plan de manera flexible, si se requiere.
- Evaluar el resultado del plan y considerarlo en situaciones futuras similares.

¿A qué se hace referencia exactamente cuando se afirma que las funciones ejecutivas ayudan a superar conductas automáticas?

En primer lugar, debe señalarse que automaticidad no descarta complejidad. Una persona con una lesión que afecta a su funcionamiento ejecutivo (como las lesiones en la corteza prefrontal) puede comprender y mantener conversaciones complejas, así como realizar tareas motoras con una destreza sorprendente. Sin embargo, puede que le resulte extremadamente difícil improvisar y modificar su conducta de manera adecuada cuando la situación lo requiera. Del mismo modo, otros animales no humanos con una corteza prefrontal reducida y, por lo tanto, con funciones ejecutivas limitadas, son capaces de llevar a cabo una serie de comportamientos complejos de manera automática. Se trata de *conductas por defecto*, es decir, comportamientos relativamente inflexibles y estereotipados que se manifiestan en respuesta a determinados estímulos.

> ¿Por qué resulta más difícil recordar la parte del medio de una canción que seguirla a partir de la estrofa anterior? Presumiblemente, para continuar una canción a partir de la estrofa anterior se lleva a cabo un tipo de acción automática (respuesta automática a estímulos predecesores), mientras que al intentar evocar una canción desde la mitad es necesario recurrir a las funciones ejecutivas.

> Cuando se habla de conductas automáticas, se hace referencia a *conductas por defecto*. Estas conductas permiten a los pacientes con daño prefrontal actuar de manera más o menos normal en situaciones cotidianas. Los déficits en estos pacientes suelen manifestarse en situaciones novedosas no familiares, o cuando las circunstancias requieren la adecuación o el reajuste de una conducta automática.

Para superar esta tendencia a la automaticidad, los seres humanos, así como muchos otros animales, han desarrollado procesos de control ejecutivo que les permiten establecer relaciones más flexibles y dinámicas entre estímulos y respuestas. Las funciones ejecutivas se encargan de guiar el flujo de información sensorial para detectar las señales que indican la necesidad de cambiar de procesamientos automáticos a procesamientos más controlados. Una vez detectadas estas señales, los procesos ejecutivos deberán suprimir el comportamiento automático inapropiado en el contexto actual, a la vez que deberán seleccionar una conducta alternativa más adecuada. Para ello evaluarán el valor relativo de diferentes acciones en función del recuerdo de consecuencias pasadas y de la simulación mental de consecuencias futuras.

> El proceso de simulación es importante, ya que permite probar el curso de una acción. Si la simulación sugiere que la acción podría ser inefectiva o no adaptativa, la persona puede evitarla antes de sufrir ninguna repercusión.

Puesto que las funciones ejecutivas se encargan de mecanismos cognitivos de control mental, clásicamente se han descrito como funciones conscientes. Sin embargo, ninguna de las funciones descritas hasta ahora requiere que el control se ejerza de manera consciente. En realidad, la mayoría de los procesos que forman parte de las funciones ejecutivas se realizan sin pensar. Por supuesto, algunos aspectos del control ejecutivo, como el razonamiento, implican por definición, experiencia consciente, pero la mayoría de los procesos de control, incluso algunos bastante elaborados, ocurren de manera inconsciente.

Como se ha mencionado, las funciones ejecutivas no se refieren a una habilidad mental determinada, sino que proporcionan una organización general de todas ellas. En concreto, las habilidades que recaen en el lóbulo frontal se encargan de facilitar el flujo de información a lo largo de unas redes neuronales así como de interrumpirlo en otras para conseguir los objetivos propuestos (Recuadro 27-2).

> En resumen, las funciones ejecutivas operan de manera rápida y mayoritariamente inconsciente para guiar el flujo de información sensorial, inhibir o iniciar una acción motora, evaluar las ventajas y desventajas de diferentes acciones o planificar las estrategias y los pasos que se deberán seguir para conseguir un objetivo (Recuadro 27-3).

Recuadro 27-2. Metáfora del controlador de vías de tren

Según Earl Miller del *Massachusetts Institute of Technology* y Jonathan Cohen de la *Princeton University*, las funciones ejecutivas actuarían como un controlador de vías de tren que modifica el patrón de pistas en una red ferroviaria transitada. Como ellos señalan, «podemos pensar en el cerebro como un conjunto de vías o redes neuronales que conectan varios orígenes (estímulos) con destinos (respuestas). El objetivo final de estas redes es que los trenes cargados de información que parten de los diferentes orígenes lleguen a su destino de la manera más eficiente posible y evitando colisiones».

Desde esta concepción, las funciones ejecutivas, especialmente las que recaen en el lóbulo frontal, son las encargadas de modificar el flujo de información en otras regiones cerebrales –inhibiendo o potenciando determinadas vías de procesamiento– con el objetivo de cumplir las demandas inmediatas y conseguir los objetivos propuestos.

Siguiendo con la metáfora, en circunstancias en las que un tren viaja solo por el rail que normalmente utiliza para llegar a su destino, no hace falta cambiar la configuración de las vías, porque se dará un tipo de respuesta automática o estereotipada. Sin embargo, si surge algún imprevisto en la vía, o circulan varios trenes con destinos diferentes que pueden colisionar, el controlador debe crear un nuevo patrón de vías que maximice la eficiencia de la red. Es decir, el controlador debe asegurar que todos los trenes llegan a su destino sin incidencias y en el menor tiempo posible.

Recuadro 27-3. Ejemplos de conductas que requieren control ejecutivo

Las conductas que se presentan a continuación proceden de dominios muy diferentes de la actividad humana; sin embargo, todas ellas requieren un correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas para su ejecución. Estas conductas, y muchas otras, están guiadas por el lóbulo frontal y sus conexiones:

- Inhibir o iniciar una acción mental o motora automática:
  - Pisar el freno de manera repentina en la carretera cuando se cruza un animal.
  - Esperar a que el piloto levante el seguro de la puerta del copiloto antes de abrir la puerta del coche.
  - Dirigir el rumbo de un velero teniendo presente que para ir a la izquierda debe moverse el timón en el sentido opuesto.
  - Redireccionar la mirada hacia la izquierda, en lugar de hacia la derecha, al intentar cruzar la calle en una travesía de Londres.
  - Inhibir distracciones para prestar atención a la frase que el lector está leyendo en este momento.
- Evaluar las ventajas y los inconvenientes de diferentes acciones:
  - Decidir entre ir a tomar algo con los amigos o estudiar para el examen de mañana.
  - Sopesar las ventajas y los inconvenientes de comprar un ordenador nuevo.
- Planificar las estrategias y pasos que se han de seguir para conseguir un objetivo:
  - Planificar una nueva ruta para llegar a casa cuando han cerrado el camino de siempre por obras.
  - Planificar la siguiente jugada en un juego de estrategia.

EL LÓBULO FRONTAL

Tal como se ha descrito en el capítulo 3, el lóbulo frontal se localiza en la parte rostral o anterior a la cisura de Rolando o surco central y abarca aproximadamente un tercio de la corteza cerebral. Como se detallará más adelante (v. Filogenia y ontogenia del lóbulo frontal), desde el punto de vista ontogenético, la corteza prefrontal es la última región cerebral en alcanzar la mielinización axonal, y filogenéticamente su gran ocupación cortical es un rasgo característico de los primates.

> En mamíferos, humanos y no humanos, la corteza prefrontal está caracterizada por la prominencia de células de tipo granular, con una clara identificación de la capa granular IV, en contraste con la corteza motora de tipo agranular, en las que la capa IV se oscurece por las capas II y V y por su densa concentración de células piramidales. En cuanto a sus conexiones anatómicas, esta región se caracteriza por su estrecha conectividad recíproca con el núcleo dorsomedial del tálamo.

El lóbulo frontal puede ser dividido, *grosso modo*, en corteza precentral –que incluye las cortezas motora primaria (área 4 de Brodmann), premotora y motora suplementaria (área 6 de Brodmann)– y la corteza prefrontal, que se corresponde con la corteza de asociación del lóbulo frontal. A su vez esta última se dividirá en diferentes partes en función de características citoarquitectónicas y conectivas, que se abordarán más adelante (v. Partes y conexiones del lóbulo frontal).

Durante los siguientes apartados el análisis se centrará en la corteza prefrontal. Para más información acerca de la citoarquitectura y la conectividad de la corteza precentral véanse el recuadro 27-4 y el capítulo 14.

En comparación con las cortezas motora y premotora, puede afirmarse que, citoarquitectónicamente, la corteza prefrontal es un mosaico de células de diferente tipo (fig. 27-1). Con excepción de algunas áreas prefrontales –como el área 8, que está especializada en el control de la mirada y los movimientos oculares, y las áreas 44 y 45 de Brodmann del hemisferio izquierdo, implicadas en la producción del habla– por el momento no es posible adscribir con certeza absoluta una función específica a las diferentes parcelaciones citoarquitectónicas. Sin embargo, a pesar de que no puede ser funcionalmente parcelada a partir de su citoarquitectura, los estudios recientes de neuroimagen en individuos sanos así como en poblaciones patológicas empiezan a proporcionar información esclarecedora acerca de la localización de patrones de actividad en determinadas partes de la corteza prefrontal durante la realización de tareas diseñadas para poner en marcha diferentes aspectos de las funciones ejecutivas.

Aparte de su citoarquitectura variada, una de las características principales de la corteza prefrontal es que es la porción cortical más extensamente conectada con el resto del cerebro. Esta área de asociación frontal envía proyecciones a práctica-

Recuadro 27-4. Corteza precentral

La corteza precentral o motora está formada por la corteza motora primaria, encargada de la representación y la ejecución de movimientos simples, y la corteza premotora –que en su parte interna recibe el nombre de corteza motora suplementaria–, implicada en la selección, organización secuencial y coordinación de dichos movimientos para una finalidad concreta. Esta subdivisión del lóbulo frontal incluye principalmente las áreas 4 y 6 de Brodmann (algunos autores incluyen también como corteza precentral determinadas partes del área 8 de Brodmann) y se caracteriza citoarquitectónicamente por presentar una estructura agranular. En comparación con las áreas sensoriales, la corteza precentral muestra una capa IV (granular interna) con baja densidad de células granulares. El área 4 de Brodmann presenta células de Betz (o piramidales gigantes) en la capa V (piramidal externa) que envían sus axones al tracto corticoespinal o piramidal para el control directo de la actividad neuronal del sistema motor. Igual que la corteza sensorial primaria, la corteza motora primaria contiene una representación detallada del hemicuerpo contrario, que en el caso de la corteza motora recibe el nombre de homúnculo motor. Para más información acerca del papel de estas regiones cerebrales en el control motor véase el capítulo 14.

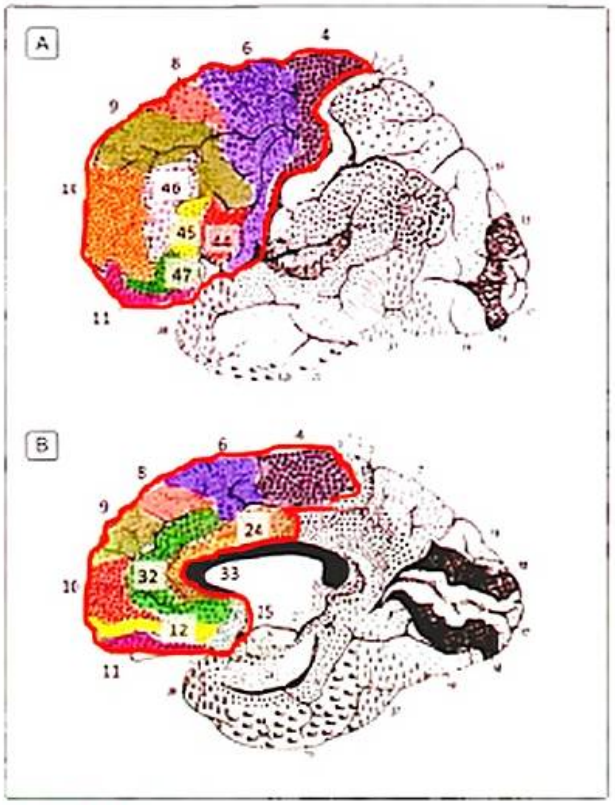


Figura 27-1. Áreas de Brodmann del lóbulo frontal. Se muestran las caras dorsal (A) y medial (B) del cerebro humano, parcelado en función de sus características citoarquitectónicas. Los números indican las diferentes áreas de Brodmann. La línea roja delimita los territorios del lóbulo frontal. Exceptuando las áreas 4 y 6 de Brodmann, que corresponden a la corteza motora y premotora, respectivamente, las restantes regiones coloreadas forman parte de la corteza prefrontal. Como información complementaria también se muestran las áreas de Brodmann del resto del cerebro.

mente todos los sistemas sensoriales así como a regiones límbicas y motoras, y recibe proyecciones de todas estas regiones. Esto hace que muchos autores califiquen el lóbulo frontal como el lugar en el que se integra la información del medio externo y del medio interno.

> La corteza prefrontal está extensamente conectada con el resto del cerebro. La naturaleza multidimensional del lóbulo frontal (en función de sus características citoarquitectónicas y su conectividad) lo convierte en el candidato ideal para organizar y coordinar las funciones cerebrales, orquestando el procesamiento sensorial, el pensamiento y las acciones para conseguir los objetivos propuestos.

Recuperando el ejemplo del controlador de vías de tren, de todas las regiones cerebrales implicadas en las funciones ejecutivas, la corteza prefrontal es la principal responsable de guiar el flujo de actividad a lo largo de las vías o redes neuronales. Gracias a su rica conectividad cerebral, esta región es capaz de crear mapas de flujo, es decir, de dirigir y supervisar la transmisión de información procedente de estímulos externos (corteza sensorial) o internos (regiones emocionales y/o cognitivas) para que llegue a su destino (corteza motora y premotora) y desencadene la ejecución de patrones de acción específicos que permitan a la persona dirigir su conducta hacia la consecución de unos objetivos.

Repaso histórico sobre las funciones del lóbulo frontal

A pesar del papel cardinal que lleva a cabo del lóbulo frontal en los procesos cognitivos, los investigadores tardaron muchos años en apreciar la importancia de esta estructura en la cognición humana.

Los lóbulos frontales solían conocerse como los lóbulos «silenciosos», porque no era posible asignarles una función específica o fácil de definir. Varios manuales de texto apuntan en parte a este desconocimiento como el responsable de tratamientos tan atroces como la lobotomía, que empezó a implementarse en 1935 de la mano del neurólogo Egas Moniz (v. cap. 25). Posteriormente, psiquiatras como Walter Freeman perfeccionaron la técnica, que estuvo vigente durante más de 20 años (v. Material web. Contenido complementario. Lobotomía, y Material web. Animaciones y videos. Lobotomía).

Si bien es cierto que cuando se realizaban lobotomías los científicos no eran plenamente conscientes de las funciones del lóbulo frontal, también lo es que, ya desde principios de siglo XIX, algunos investigadores señalaban el papel de esta región cerebral en el control de la conducta y en funciones cognitivas de alto nivel. Sin embargo, estos científicos fueron descalificados ya que basaban sus creencias en evidencias muy limitadas –por ejemplo, la existencia de diferencias anatómicas que indicaban que el lóbulo frontal estaba desproporcionadamente más desarrollado en grandes simios que en otros mamíferos– o en estudios de lesiones que no eran fácilmente reproducibles.

A continuación se expondrá cómo ha ido evolucionando el conocimiento acerca de las funciones del lóbulo frontal.

Los lóbulos frontales hicieron su primera aparición en la bibliografía científica de la mano del Constanzo Varolio. En 1573, este anatomista italiano dividió los hemisferios cerebrales en lo que llamó tres *prominentias* (prominencias): anterior, medial-inferior y posterior. Posteriormente, Willis, en 1664, aplicó por primera vez el término lóbulo para referirse a las anteriormente llamadas prominencias y dos siglos más tarde Chaussier propuso los nombres frontal, temporal y occipital para sustituir a anterior, medial-inferior y posterior, respectivamente. No fue hasta 1838 que Arnold introdujo el término lóbulo parietal, tomando así la clasificación utilizada hoy en día. Posteriormente, los anatomistas y neurólogos fueron poco a poco definiendo los diferentes surcos y cisuras que delimitan cada uno de los territorios cerebrales, incluidos aquellos que constituyen el lóbulo frontal.

La historia de las funciones del lóbulo frontal se caracteriza por sus altibajos. Como se ha mencionado, durante varios siglos los lóbulos frontales eran descritos como lóbulos silenciosos, ya que no parecían cubrir ninguna función concreta o, al menos, fácilmente identificable. Mirando retrospectivamente, la falta de progreso científico en cuanto a las funcio-

nes frontales probablemente se debió a la separación entre los campos de psiquiatría y neurología. Mientras la neurología se dedicaba al estudio de las funciones motoras y sensoriales, dejando de lado las funciones corticales superiores, la psiquiatría aún no vinculaba directamente conducta y cerebro. La dicotomía entre conducta y cerebro persistió durante años. Fue a partir de mediados del siglo XIX cuando las evidencias permitieron aproximarse de forma progresiva a la concepción actual, que percibe cerebro y conducta como dos caras de una misma moneda.

Neurológicamente, era común observar pacientes con daños frontales catalogados como asintomáticos, fomentando así la concepción de que esta región cortical no mostraba un significado funcional determinado. Sin embargo, en 1850, Henry J. Bigelow publicó el famoso caso de Phineas Gage descrito por el Dr. John Harlow en 1848 (v. cap. 25 para más detalles sobre el caso). Como describió Harlow, Phineas Gage manifestó importantes cambios de personalidad tras lesionarse lo que ahora se conoce como región orbitofrontal. Este y otros hallazgos empezaron a moldear la concepción actual sobre la relación entre cerebro y conducta, particularmente en cuanto al lóbulo frontal, que fue considerado la sede de la personalidad.

Pocos años más tarde, varios fisiólogos experimentales se dedicaron a estudiar la localización cortical en animales con métodos de estimulación cortical y ablaciones. Tal como hemos visto en el capítulo 1, los primeros estudios sobre la estimulación del lóbulo frontal en animales fueron realizados por el fisiólogo alemán Eduard Hitzig y su colaborador Gustav Fritsh a finales de 1860. Estos estudios proporcionaron la primera evidencia sobre la implicación de las partes posteriores del lóbulo frontal en funciones motoras. En concreto, observaron que cuando estas regiones eran estimuladas eléctricamente en perros, los animales movían los miembros del lado contralateral. En la misma línea, también demostraron que la ablación en la parte posterior del lóbulo frontal producía falta de control del movimiento –aunque los animales podían caminar normalmente, mostraban un reducido control motriz voluntario. Por el contrario, las ablaciones en la parte anterior del lóbulo frontal (lo que ahora se conoce como corteza prefrontal) no causaban ningún tipo de deficiencias motoras o sensoriales obvias; es más, la estimulación eléctrica no producía ningún tipo de actividad observable. Basándose en estos datos, Hitzing y Fritsch consideraron la hipótesis de que los lóbulos frontales anteriores estuvieran asociados con funciones cognitivas superiores más que con sensaciones o motricidad. Esta hipótesis fue confirmada en 1870 por el fisiólogo David Ferrier, utilizando procedimientos de ablación en monos, perros y gatos. Ferrier realizó cuidadosas observaciones de monos con ablaciones en la región frontal anterior y concluyó que las consecuencias del procedimiento eran «alteraciones decisivas en la conducta y el carácter de los animales, pero un tipo de alteraciones difíciles de describir de manera precisa». Los animales se comportaban de manera apática, sin interés por lo que ocurría a su alrededor, y respondían únicamente a estimulación momentánea. Según las palabras de Ferrier, aunque no estaban absolutamente demenciados, habían perdido «la facultad de la atención y la observación inteligente». Sin embargo, Ferrier también observó que estos cambios conductuales no eran visibles en todos los monos con ablación bilateral de la corteza prefrontal; en algunos animales la operación parecía no tener efectos.

Definir las funciones del lóbulo frontal era una de las principales preocupaciones del neuropsiquiatra y fisiólogo italiano Leonardo Bianchi. A principios de 1880 Bianchi llevó a cabo estudios experimentales en monos y perros con ablaciones prefrontales y llegó a la conclusión de que las lesiones unilaterales no tenían efectos. Sin embargo, las extirpaciones bilaterales producían alteraciones similares a las descritas por Ferrier, es decir, cambios importantes de carácter. Los animales ya no parecían sentir afecto hacia sus cuidadores y mostraban miedo cuando éstos se acercaban. No eran sociables con otros monos, se comportaban de manera impulsiva y, si se frustraban, reaccionaban violentamente. También presentaban una acusada incapacidad para utilizar la experiencia pasada como guía de la conducta, así como problemas para iniciar la conducta, pérdida de emociones superiores y falta de coherencia en el comportamiento. Bianchi, de acuerdo con Ferrier, describió estas alteraciones como cambios de personalidad. De nuevo los resultados de las ablaciones no eran siempre observables, lo cual mermó la validez de los hallazgos de cara a otros investigadores.

Simultáneamente a los estudios en animales, las investigaciones derivadas de observaciones clínicas en seres humanos a finales del siglo XIX indicaban que las lesiones en el lóbulo frontal en ocasiones eran «asintomáticas», otras producían demencia con agitación, a veces abulia y apatía y, en algunos casos, déficits similares a los observados en el famoso caso de Phineas Gage. Paralelamente, el famoso anatomista Paul Broca, estudiando el cerebro de pacientes afásicos, descubrió lesiones localizadas en una porción de la región prefrontal del hemisferio izquierdo, porción que a partir de entonces se conocerá con el nombre de área de Broca. El descubrimiento de Broca supuso la suma de una nueva función –la producción del lenguaje– a la larga e imprecisa lista de funciones frontales. A pesar de que obviamente estos estudios favorecían la comprensión del funcionamiento del lóbulo frontal, la heterogenia sintomática dificultaba la conceptualización de «el papel del lóbulo frontal» en la cognición humana.

La variedad de síntomas producidos por lesiones frontales empezó a cobrar sentido a principios del siglo XX, gracias a estudios citoarquitectónicos e histológicos. Entre los descubrimientos más relevantes destacan las descripciones citoarquitectónicas realizadas por el famoso anatomista Korbinian Brodmann en 1909. Sus hallazgos caracterizaban la región prefrontal como una estructura heterogénea, lo que inicialmente sugería que las diferentes partes debían tener propiedades funcionales diferentes. Por otro lado, autores como Horsley, Monakow o Levin, mediante técnicas histológicas, demostraron la existencia de conexiones anatómicas entre el lóbulo frontal y otras estructuras cerebrales, entre ellas, el núcleo dorsomedial del tálamo.

La Primera Guerra Mundial dejó miles de casos con heridas de bala en el lóbulo frontal, y varios autores se dedicaron a estudiar los cambios conductuales observados en pacientes con daños en las diferentes partes de éste. En general, los pacientes con daños frontales, a pesar de no presentar déficits en la capacidad perceptiva o mnemotécnica, mostraban alteraciones

en el afecto y en la capacidad de controlar e integrar conductas, que finalmente eran causantes de cambios importantes en lo que se consideraba la personalidad del individuo. Concretamente, parecía que las lesiones en la parte orbital medial de la corteza prefrontal eran las responsables de los cambios de personalidad, que a menudo se acompañaban de deficiencias en la autopercepción o conciencia del yo (v. cap. 28). Como predijo Tilney, parecía que el siglo XX iba a convertirse en el «siglo del lóbulo frontal».

A partir de 1980, los investigadores comenzaron a estudiar de forma sistemática y con alto rigor científico las funciones del lóbulo frontal. En el área del sistema motor, los trabajos de Penfield sobre estimulación intraoperatoria en seres humanos facilitaron la comprensión de la organización funcional de las cortezas motoras y premotoras. Las estimulaciones en la corteza motora producían movimientos simples que afectaban músculos o grupos musculares, mientras que las estimulaciones en la corteza premotora daban lugar a movimientos organizados.

A pesar de que Penfield no observó cambios conductuales tras estimular la región prefrontal, otros autores –como Luria, Geschwind, Benson o Stuss– describieron síndromes clínicos específicos resultantes de lesiones en diferentes partes de ésta, creando así un importante vínculo entre psicología, psiquiatría y neurología.

Alexander Luria, considerado el padre de la neuropsicología, esbozó el término de funciones cognitivas superiores para referirse a las funciones suplidas por el lóbulo frontal, y diseñó una serie de tareas, o baterías neuropsicológicas, dedicadas a medir diferentes aspectos de estas funciones. De especial importancia también son los trabajos de Benson y Stuss, dedicados a evaluar los efectos de la lobotomía en la ejecución de dichos test neuropsicológicos. Utilizando como base las teorías de Luria, estos investigadores modificaron la parcelación de la región prefrontal en tres divisiones anatómico-funcionales: orbitofrontal, cingulada y dorsolateral. Mientras que la corteza orbitofrontal parecía modular el control social, la cingulada estaba implicada en la iniciación de conductas dirigidas a objetivos, y la dorsolateral, en las funciones de organización, planificación y revisión de estas conductas.

El término *funciones ejecutivas* fue introducido en 1989 por el neurocientífico barcelonés Joaquín Fuster, y posteriormente popularizado por el neuropsicólogo Muriel Lezak en su libro *Neuropsychological Assessment* publicado en 1976 por la Universidad de Oxford.

Hoy en día, la implementación de técnicas de imagen cerebral así como otras técnicas como la estimulación cerebral no invasiva (v. cap. 4), está facilitando enormemente el estudio de las bases neuronales de las funciones ejecutivas. Entre los investigadores actuales cabe destacar, entre muchos otros, a autores como Baddeley (2003) –pionero en el estudio de la memoria de trabajo– quien empezó la parcelación de funciones neuropsicológicas del lóbulo frontal y las localizó en diferentes partes de éste. Por otro lado, también es necesario mencionar a Patricia Goldman-Rakic et al., quienes destacaron el papel de los circuitos frontoparietales en el sistema atencional visual y la memoria de trabajo, a la vez que demostraron la importancia de los circuitos dopaminérgicos que conectaban el lóbulo frontal con otras estructuras subcorticales. Al mismo tiempo, las aproximaciones filogenéticas e histológicas de Marsel Mesulam (1998) enfatizaron la organización funcional de la corteza basándose en las conexiones de ésta con áreas sensoriales primarias y motoras (v. caps. 9 y 14). Otras investigaciones, como las de Edmund Rolls o Morten Kringelbach, han demostrado la implicación de la región orbitofrontal en el refuerzo (v. cap. 21). Estos y otros hallazgos llevaron a Antonio Damasio a postular hipótesis del marcador somático (descrita en el cap. 24), la cual sugiere que la corteza ventromedial está implicada en la interpretación de la información autonómica durante el proceso de toma de decisiones.

Obviamente, aún queda mucho camino por recorrer para saber qué función específica desempeña cada uno de los componentes del lóbulo frontal en la conducta humana. En apartados posteriores se expondrá de manera más detallada cómo los estudios actuales ayudan a esclarecer esta cuestión.

Funciones del lóbulo frontal

Como se ha explicado, el término funciones ejecutivas está intrínsecamente ligado al de funciones del lóbulo frontal. Sin embargo, el lóbulo frontal también se encarga de otras funciones de tipo social, emocional, motor y lingüístico entre otras (Recuadro 27-3).

De manera general, puede afirmarse que esta parte del cerebro desempeña un papel central en la formación de objetivos y metas, así como en el desglose de éstos en planes o secuencias de acción necesarias para su consecución. Se encarga, por ejemplo, de simular las acciones y sus consecuencias para determinar cuál es la opción más favorable para el organismo, es decir, cuál es la meta. Basándose en esta simulación, la región prefrontal guiará el flujo de información sensorial para inhibir distracciones y regular la respuesta emocional básica, a la vez que reclutará las habilidades cognitivas necesarias y planificará las acciones oportunas para que la persona consiga sus planes. Seguidamente, se encargará de coordinar, secuenciar y ejecutar dichas acciones en un orden determinado para conseguir el objetivo propuesto. A medida que va implementando las diferentes acciones, la corteza prefrontal será la responsable de supervisarlas y calificarlas como exitosas –y, por lo tanto, mantenerlas– o fallidas –y, por lo tanto, inhibirlas y sustituirlas por otras acciones más adecuadas (v. ejemplo descrito en el Recuadro 27-1).

Filogenia y ontogenia del lóbulo frontal

Como se ha señalado en los capítulos 3 y 8, la corteza cerebral es una de las regiones que se desarrolla más tarde, tanto a nivel filogenético como ontogenético. A continuación se repasará brevemente la implicación que esto tiene para las funciones ejecutivas.

Filogenia

La medición del tamaño cerebral en diferentes especies continúa siendo un importante instrumento para la neurociencia cognitiva. En particular, el tamaño relativo de ciertas áreas corticales, en especial de la región prefrontal, ha sido el foco de estudio de muchas investigaciones comparativas. A principios del siglo XX, el fisiólogo y anatomista alemán Kor-

Recuadro 27-5. Funciones del lóbulo frontal

Entre las funciones del lóbulo frontal están las siguientes:

- Funciones ejecutivas:
  - Simulación de la conducta y fijación de objetivos.
  - Planificación, coordinación y puesta en marcha de las acciones necesarias para conseguir el objetivo planificado.
  - Mantenimiento de los objetivos en mente (memoria de trabajo y atención sostenida).
  - Inhibición de estímulos que puedan alejar a la persona de su objetivo final (capacidad de inhibición).
  - Compaginación del procesamiento sensorial, los recursos cognitivos y la realización de acciones para conseguir diferentes objetivos (atención dividida).
  - Seguimiento de los resultados y adaptación a los errores.
- Funciones sociales:
  - Inferencia de los objetivos e intenciones de otras personas.
  - Autoconciencia y autopercepción. Reflexión sobre los objetivos personales y las propias características individuales.

  Para más información acerca de la implicación del lóbulo frontal en funciones sociales, se remite al lector a revisar los capítulos 26 y 28.
- Funciones emocionales:
  - Motivación para poner en marcha procesos cognitivos complejos y para iniciar una conducta determinada.
  - Regulación de impulsos emocionales.
  - Experimentación de emociones.

  Para más información acerca de la implicación del lóbulo frontal en funciones emocionales y en el procesamiento de la información reforzante, se remite al lector a revisar los capítulos 25 y 21, respectivamente.
- Funciones motoras:
  - Secuenciación, coordinación y ejecución de acciones motoras.

  Para más información acerca de la implicación del lóbulo frontal en funciones motoras, se remite al lector a revisar el capítulo 14).
- Funciones lingüísticas:
  - Expresar verbalmente el contenido mental.

  Para más información acerca de la implicación del lóbulo frontal en funciones lingüísticas, se remite al lector a revisar el capítulo 19.

binian Brodmann estimó que tan sólo el 7 % de la corteza del perro y menos del 4 % de la del gato era corteza prefrontal. Sin embargo, según Brodmann el porcentaje de corteza prefrontal constituye un 8,5 % en lemures, un 11,5 % en Gibbones, un 17 % en chimpancés, y alrededor del 30 % en seres humanos.

> Según varios autores, el incremento progresivo de la corteza prefrontal es un rasgo característico de los primates. Otras especies caracterizadas por cerebros proporcionalmente grandes, como las ballenas o los delfines, muestran un mayor desarrollo en áreas parietales.

Recuadro 27-6. Ejemplo de funciones ejecutivas que se ponen en marcha para estudiar un examen

- Simular acciones y sus consecuencias: «Si apruebo el examen podré irme de vacaciones en verano, si suspendo me pasaré el verano estudiando».
- Determinar el objetivo: «Aprobar el examen».
- Guiar el flujo de información: «Tengo que centrarme en el examen y dejar de pensar en otras cosas».
- Reclutar las habilidades cognitivas necesarias: «Debo estar atento, concentrado y despejado para estudiar. Tengo que hacer un esfuerzo para evitar todos aquellos estímulos internos o externos que puedan distraerme».
- Planificar mentalmente la conducta y desglosarla:
  - Leer atentamente los capítulos correspondientes.
  - Repasar los apuntes:
    - Subrayar.
    - Resumir.
    - Hacer esquemas.
  - Descansar antes del examen: anular la cena del día antes.
- Ejecutar las acciones planeadas.
- Supervisar las acciones y adaptarlas.
  - No me concentro en lo que leo ⇒ Mejor me preparo una taza de café y me pongo tapones en los oídos para no distraerme con la conversación de mis compañeros.
  - Por cada página que leo, consulto mi correo tres veces ⇒ Desconectar Internet.
  - Me faltan los apuntes del tema 4 ⇒ Pedir los apuntes a mi compañero de clase.

En los últimos años estos hallazgos han sido objeto de debate. Las primeras investigaciones que utilizaron técnicas de neuroimagen para comparar el tamaño relativo de la corteza prefrontal entre seres humanos y grandes primates indicaban que no existían diferencias significativas entre especies. Tanto en seres humanos como en grandes simios, el volumen de la corteza prefrontal con relación al volumen total cerebral era aproximadamente del 35 %, y en el resto de las especies evaluadas la proporción de corteza prefrontal oscilaba entre el 26 y 33 %. Sin embargo, David Van Essen y Donna Dierker (2007), utilizando métodos sofisticados de análisis de imagen que permiten inferir el grosor de la superficie cortical de manera mucho más precisa, observaron que ciertas regiones cerebrales, entre ellas la corteza prefrontal, están mucho más expandidas en seres humanos en comparación con macacos. Es esperable que en los próximos años se realicen investigaciones dedicadas a comparar el grosor cortical en varias especies (incluyendo primates y no primates) para esclarecer el panorama actual (Fig. 27-2 A).

Ontogenia

La estructura y la función del lóbulo frontal, en particular de la corteza prefrontal, cambian significativamente durante el desarrollo. Gracias a estudios morfométricos en resonancia magnética (RM), es posible estimar el desarrollo y el grado de maduración cerebral en función de parámetros

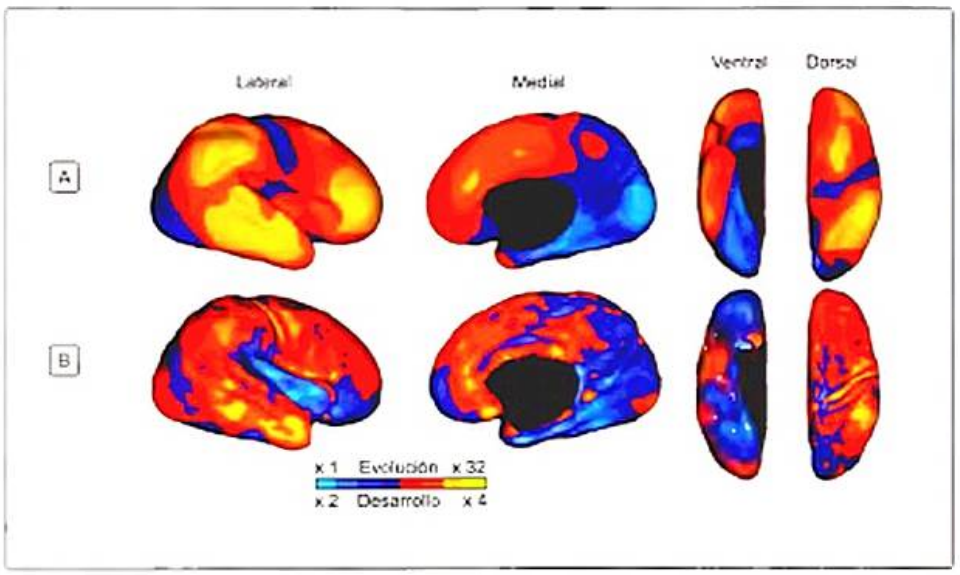


Figura 27-2. Cambios en el grosor cortical. Las regiones amarillas indican el máximo incremento, seguidas de las de color naranja, rojo, azul y azul claro. **A)** Desarrollo filogenético: expansión cortical durante la evolución. En esta imagen se muestra en qué proporción es mayor la superficie cortical en seres humanos, en comparación con monos rhesus (*macaca mulatta*). **B)** Desarrollo ontogenético: expansión cortical durante el desarrollo. Incrementos de la superficie cortical en el cerebro de personas adultas (entre 18 y 24 años), en comparación con el cerebro de bebés recién nacidos. Como puede observarse, las regiones frontales (incluyendo la corteza prefrontal medial), junto con áreas parietales y temporales, están más desarrolladas tanto filogenética como ontogenéticamente.

como el grosor cortical, la densidad o el volumen de sustancia gris y sustancia blanca. Presumiblemente, estos índices reflejan la acción de mecanismos neurobiológicos como la poda sináptica de conexiones o la mielinización de los axones que conectan la corteza prefrontal con otras estructuras cerebrales.

> **Durante los primeros años de la vida se forman muchísimas sinapsis, hasta cinco veces más de las necesarias. La poda sináptica es el proceso mediante el cual el exceso de sinapsis se va eliminando a lo largo del desarrollo. Este proceso alcanza su punto culminante en la adolescencia y es importante para la creación de redes neuronales, ya que permite la selectividad de conexión entre regiones.**

En cuanto a la poda sináptica, los datos morfométricos indican que la sustancia gris prefrontal aumenta de volumen durante los primeros 18 meses tras el nacimiento, alcanza su pico entre los 4 y 12 años de edad y después disminuye gradualmente. Como se muestra en la figura 27-2B, la superficie cortical frontal en personas adultas es mayor que la superficie cortical frontal en bebés recién nacidos lo cual indica que, a pesar de la reducción volumétrica producida por la poda sináptica, el porcentaje de corteza prefrontal es mayor en adultos que en infantes. Otros estudios longitudinales se han dedicado a examinar la trayectoria de la densidad cortical en niños escaneados a lo largo del periodo de poda sináptica (de los 5 a los 20 años), permitiendo así evaluar de manera más pormenorizada la reducción de la densidad de sustancia gris cortical producida por la eliminación de sinapsis «extras». Como puede verse en la figura 27-3, las áreas que llevan a cabo funciones más básicas maduran antes, y las áreas que se encargan de funciones de alto nivel (como la corteza prefrontal) maduran más tarde.

> **La mielinización es el proceso mediante el cual se forma la vaina de mielina en los axones de las neuronas, lo cual favorece la transmisión de impulsos eléctricos (v. cap. 2).**

Durante el desarrollo también se observa un aumento de volumen de sustancia blanca en el lóbulo frontal, debido presumiblemente a la mielinización axonal corticocortical. La mielinización, que comienza antes del nacimiento (segundo trimestre de gestación) y continúa de forma gradual hasta la edad adulta (alrededor de los 20 años), incrementa la rapidez de conducción axonal a lo largo de las diferentes redes corticales facilitando así la transmisión y el procesamiento de la información. Desde principios del siglo XX, se sabe que el proceso de mielinización sigue un orden determinado. En concreto, las áreas motoras y sensoriales se mielinizan antes que las áreas de asociación, siendo la corteza prefrontal la última en alcanzar el proceso.

> **Otros índices de maduración cortical más difíciles de medir son la prolongación de axones y la arborización de dendritas. Como en los casos anteriores, el desarrollo de axones y dendritas en el lóbulo frontal parece presentar una demora cronológica en relación con el desarrollo de otras áreas cerebrales.**

Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen sugieren que el desarrollo cognitivo del niño depende del grado de maduración de la corteza prefrontal. De acuerdo con Piaget (1952), el desarrollo cognitivo sigue una serie de etapas estructuradas. Después de la primera etapa de exploración e integración sensoriomotriz, el niño –de 2 a 7 años– entra en la etapa simbólica. A lo largo de ésta va adquiriendo y mejorando sus habilidades lingüísticas a la vez que optimiza su capacidad para demorar la gratificación. En el próximo pe-

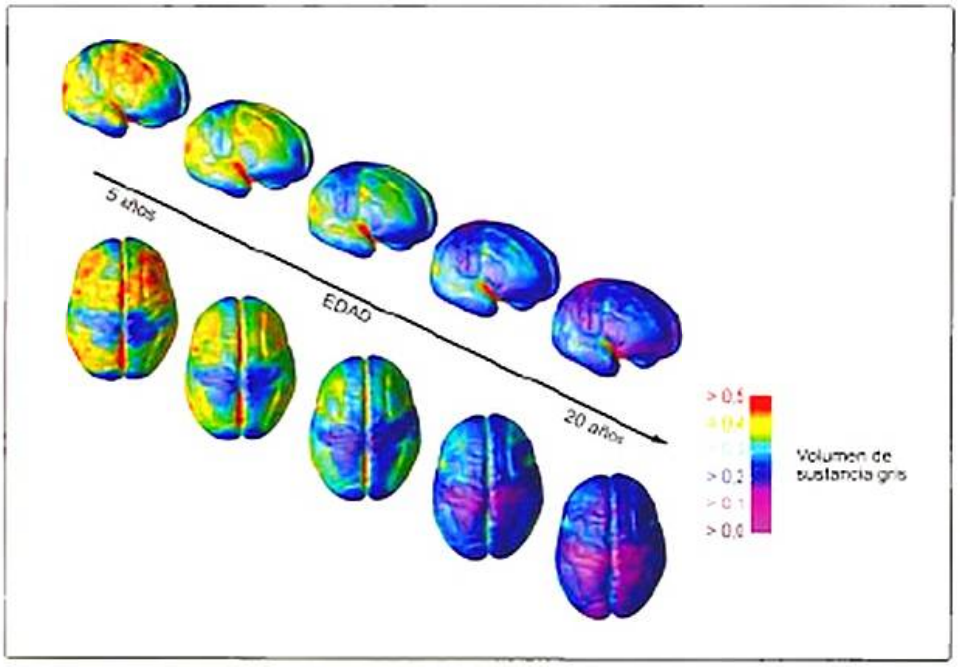


Figura 27-3. Trayectorias de maduración cortical en niños escaneados en diferentes momentos de su vida entre los 5 y los 20 años. Como puede verse, la densidad de sustancia gris va disminuyendo a lo largo de los años siguiendo un patrón posteroanterior, esto es, la maduración se inicia primero en regiones posteriores del cerebro y va avanzando a lo largo de los años hacia regiones anteriores, siendo la corteza frontal la última en madurar. Esta reducción refleja el proceso de poda sináptica cerebral. Los colores más fríos indican un mayor grado de maduración cortical (mayor especialización sináptica) a medida que disminuye la densidad de sustancia gris.

riodo, de 7 a 11 años, el lenguaje y el comportamiento se vuelven cada vez más estructurados, más independientes de estímulos externos y más creativos. Las siguientes etapas evolutivas se caracterizan por el razonamiento lógico y la implementación de procesos de inducción y deducción que el niño utiliza para la construcción de hipótesis y la comprobación de soluciones alternativas. Concretamente, el niño se vuelve progresivamente más capaz de integrar información para marcarse objetivos a largo plazo, así como para desglosar los elementos necesarios para su consecución. Este desarrollo continúa hasta la adolescencia tardía y la juventud temprana, momento en el que, como se ha señalado, los índices morfológicos indican la maduración de la corteza prefrontal.

De acuerdo con las sociedades occidentales, entre los 18 y 21 años se produce un punto de inflexión en la vida del individuo. La sociedad considera que, al cruzar ese límite, la persona es responsable de sus acciones como adulto. Puede votar, beber alcohol, conducir y –frente al sistema legal– ser juzgado como a una persona adulta. Entre los 18 y los 21 años es cuando la maduración de los lóbulos frontales está relativamente completa, aunque su desarrollo seguirá durante la vida adulta. La concurrencia entre la edad de maduración cerebral y la edad en la que se considera que una persona es adulta no es mera coincidencia. La sociedad considera que el individuo adquiere un control adecuado de sus impulsos y es capaz de planificar racionalmente su conducta a partir de esa edad. Hasta entonces, el individuo no puede ser completamente responsable de sus acciones desde una perspectiva moral o legal. Esta responsabilidad parece depender de manera crítica de la maduración y la integridad funcional de los lóbulos frontales.

Partes y conexiones del lóbulo frontal

Como se ha mencionado, la corteza prefrontal es una región heterogénea. Está constituida por varias regiones, cada una de ellas con una estructura celular y unas conexiones específicas que determinarán su función.

Parcelación del lóbulo frontal

Aparte de la distinción entre corteza motora, premotora y prefrontal, la región prefrontal se divide a su vez en varias regiones. La parcelación más comúnmente aceptada distingue cinco regiones principales: la corteza prefrontal anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza prefrontal medial y la corteza orbitofrontal. Algunos autores incluyen la corteza cingulada anterior dentro de la división prefrontal y otros dividen la corteza prefrontal medial en dorsomedial y ventromedial. Esta última se solapa parcialmente con la región orbitofrontal medial y la corteza cingulada anterior (figs. 27-1 y 27-4 y tabla 27-1).

Otra forma de hacer referencia a las diferentes partes del lóbulo frontal es mediante los surcos y cisuras (fig. 27-5).

Conexiones

> Las conexiones anatómicas hacen referencia a la presencia de axones aferentes y/o eferentes que enlazan una región con otras regiones cerebrales (v. cap. 3). Complementariamente, las conexiones funcionales se refieren a la sincronización del patrón de actividad cerebral entre regiones que no están necesariamente conectadas de manera directa (v. cap. 5).

Conocer los circuitos del lóbulo frontal es tan importante o más que conocer sus regiones, puesto que son los sistemas frontales los que median en los estados de activación a lo largo de todo el cerebro. La información acerca de la conectividad ayuda a descifrar la función del circuito, qué elementos

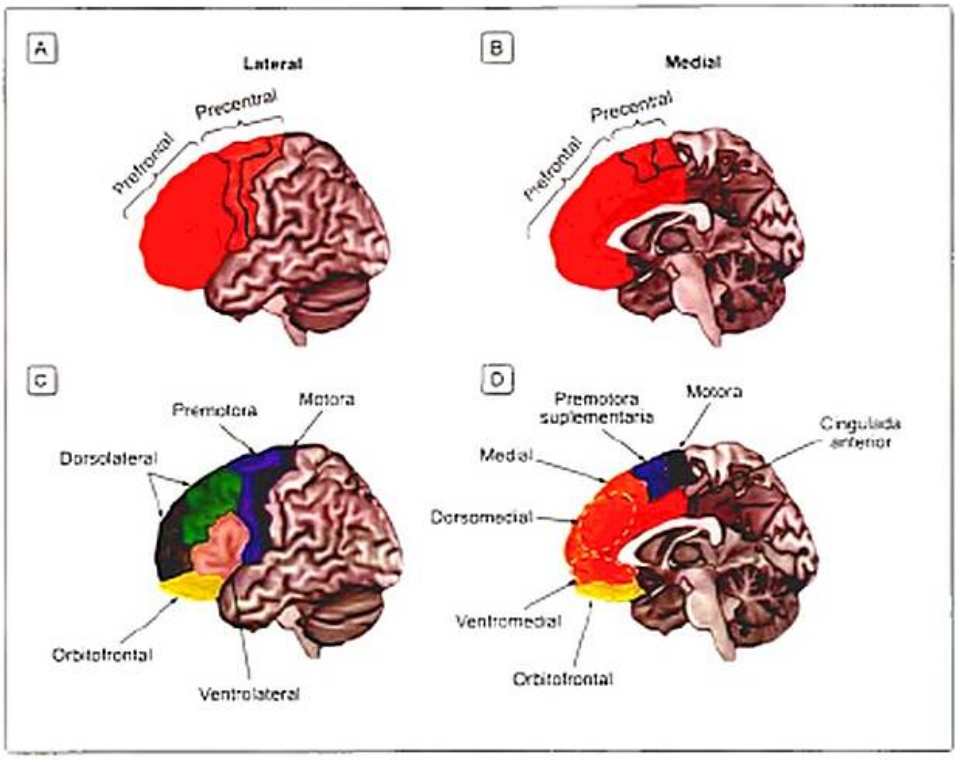


Figura 27-4. Parcelación de los diferentes territorios frontales. **A** y **B** Visiones lateral y medial del cerebro, respectivamente, que muestran la división entre las regiones prefrontal y precentral. **C** y **D** Visiones lateral y medial del cerebro, respectivamente, que ilustran en diferentes colores la parcelación detallada que comúnmente se utiliza para delimitar los territorios frontales a partir de sus características macroanatómicas, citoarquitectónicas y funcionales.

Tabla 27-1. Divisiones de la corteza prefrontal en función de las áreas de Brodmann

8	9	46	44	45	47 lateral	47 orbital	11	12	10
		Dorsolateral					Orbitofrontal		
	Dorsolateral								Anterior
Posterior dorsolateral	Dorsolateral medial			Ventrolateral		Orbitofrontal		Ventromedial	

La tabla muestra las posibles divisiones de la corteza prefrontal en función de las áreas de Brodmann. Aunque no está incluido en la tabla, en la sección medial las áreas 9 y 10 corresponden a la corteza prefontal medial. Nótese también que en la tabla no se incluyen las áreas de Brodmann 24, 25, 32 y 33 –que corresponderían a la corteza cingulada anterior–, así como tampoco las áreas 4 y 6, pertenecientes a la corteza precentral.

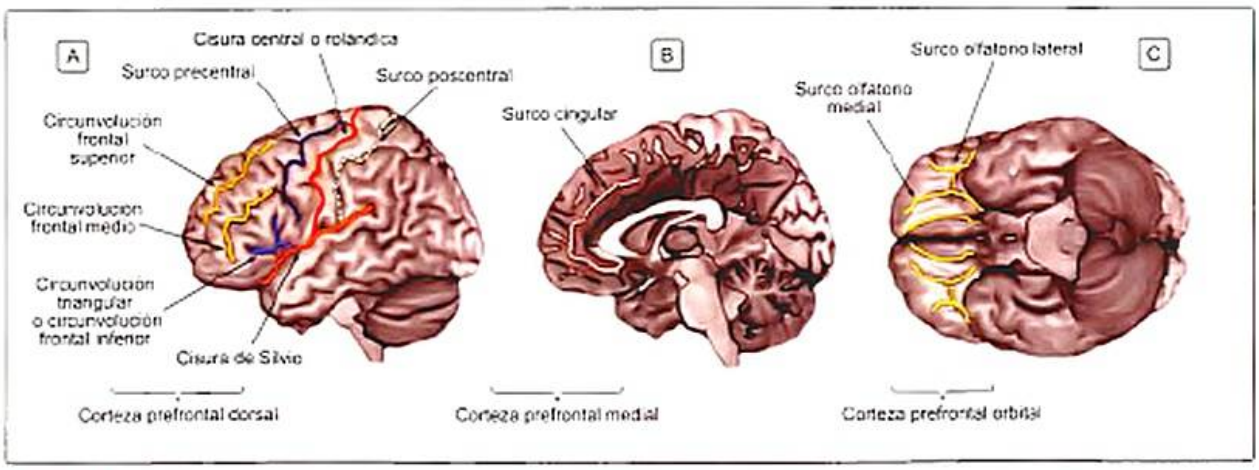


Figura 27-5. Principales circunvoluciones, surcos y cisuras del lóbulo frontal. **A** Cara dorsal. **B** Cara medial. **C** Cara basal. Nótese que el surco poscentral indicado en la cara dorsal pertenece a la corteza parietal y no a la corteza frontal.

son importantes para que éste funcione *(inputs)* y qué subprocesos cubren cada una de las regiones que lo constituyen (v. Recuadro 27-7).

Los siguientes apartados se centran en la descripción de las conexiones anatómicas y funcionales del lóbulo frontal.

Conectividad anatómica

Tal como hemos señalado en el capítulo 3, además de la división anatómica y citoarquitectónica, la corteza prefrontal puede parcelarse en función de sus conexiones anatómicas. Basándose en estas conexiones, la corteza prefrontal se define como la porción cortical que recibe proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo. A nivel bioquímico también puede definirse esta región como el área cerebral que recibe proyecciones del sistema dopaminérgico mesocortical (v. cap. 21).

De todas las áreas corticales, la corteza prefrontal es la que está más extensamente conectada con el resto del cerebro, lo cual es coherente con su papel de guía del flujo de información neuronal. Sus conexiones incluyen regiones tanto corticales como subcorticales (fig. 27-6).

En cuanto a las aferencias corticales, la corteza prefrontal recibe información de las cortezas encargadas del procesamiento sensorial *(input)* y de la preparación motora *(output)*. Es importante remarcar que la mayor parte de las regiones que proyectan hacia la corteza prefrontal proceden de áreas secundarias y no primarias. Por ejemplo, la corteza prefrontal dorsolateral recibe aferencias de la corteza premotora y motora suplementaria, pero no directamente de la corteza motora primaria (v. cap. 19). En la misma línea, el área de Brodmann 46, situada en la corteza dorsolateral, recibe aferencias de la corteza temporal inferior, encargada del procesamiento de objetos, pero no de la corteza visual primaria (v. cap. 10). Por lo tanto, como regla general, puede afirmarse que la corteza prefrontal recibe conexiones de cortezas secundarias sensoriales y motoras pero no de cortezas primarias. Sin embargo, como en todas las reglas, existen excepciones. En este caso, la excepción se localiza en la corteza orbitofrontal. Esta región recibe proyecciones de cortezas primarias, en concreto, de las cortezas gustativa, olfativa y somatosensorial (v. caps. 12 y 13). Aparte de las aferencias de cortezas sensoriales y motoras secundarias, la corteza prefrontal, en particular la región dorsolateral, también recibe importantes proyecciones de la región posterior de la corteza parietal.

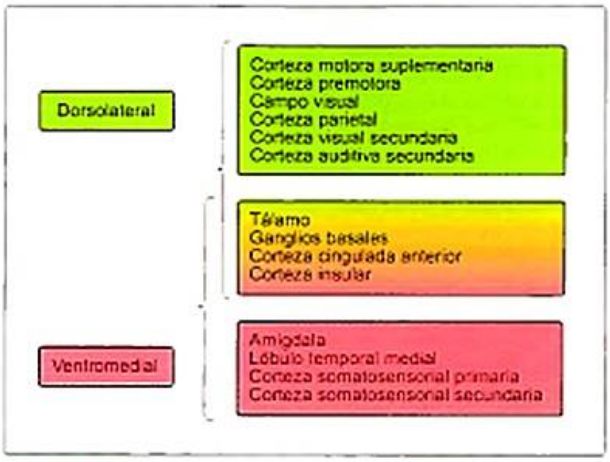


Figura 27-6. Esquema de las principales conexiones de la corteza prefrontal dorsolateral (verde) y la corteza prefrontal ventromedial (roja) con otras estructuras corticales y subcorticales. El tálamo, los ganglios basales, la corteza cingulada anterior y la corteza insular están conectadas tanto con la corteza prefrontal dorsolateral como con la corteza prefrontal ventromedial. Grosso modo, puede afirmarse que las neuronas de la corteza prefrontal proyectan información a regiones encargadas de la preparación motora, a cortezas sensoriales secundarias y a la corteza parietal, y reciben información de todas esas regiones. Todas las conexiones son bidireccionales, excepto las que van de la corteza prefrontal a los ganglios basales, los cuales proyectan de vuelta al lóbulo frontal mediante el tálamo.

> La corteza dorsolateral establece conexiones de manera bidireccional con la corteza parietal posterior. Esta última región juega un papel muy importante en la distribución de la atención (v. cap. 15), y muchos estudios de neuroimagen han evidenciado que también se activa junto con la corteza dorsolateral en tareas que se requieran activar funciones de tipo ejecutivo, por ejemplo, cuando se necesita iniciar o cambiar una conducta. De la misma manera que ocurre con la corteza prefrontal, la región parietal posterior se ha clasificado como corteza de asociación, puesto que una de sus funciones principales es recibir y analizar de manera simultánea información de diferentes regiones corticales, tanto motoras como sensoriales, así como de otras estructuras subcorticales. Asimismo, otro de los procesos en los que parece ejercer un papel importante es el que involucra a las conductas volitivas, dado que estudios de neuroimagen en seres humanos han puesto de manifiesto que la corteza parietal se muestra activa cuando los individuos crean y mantienen un conjunto de posibles conductas que podrían ser necesarias en una determinada situación.

Una de las aferencias subcorticales más importantes de la corteza prefrontal es el tálamo. En concreto, más del 80% de las aferencias talámicas proceden del núcleo dorsomedial del tálamo. Las regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal re-

Recuadro 27-7. Conectividad anatómica y funcional en el cerebro humano

La mayoría de los estudios sobre conectividad anatómica proceden de investigaciones en animales no humanos. Mediante técnicas histológicas, electrofisiológicas, de trazado de tractos o de lesiones se ha podido descubrir la organización de los diferentes sistemas cerebrales. Obviamente, estos métodos invasivos no pueden ser aplicados a seres humanos. Gracias a la RM es posible visualizar y cuantificar algunas de estas conexiones anatómicas. La técnica de tractografía por RM, por ejemplo, utiliza las características de difusión del agua para obtener información acerca de los tractos cerebrales. Los estudios de tractografía indican que la organización del sistema cerebral humano es similar a la de otros mamíferos (Fig. 27-8).

ciben información de la porción más medial del núcleo dorsomedial, llamada porción magnocelular (*pars magnocellularis*). Esta región transmite información de varias partes del cerebro, incluyendo la sustancia negra, el cerebelo, el globo pálido y el área tegmental ventral –todas ellas importantes tanto en el control motor como en el manejo del refuerzo (v. cap. 21). Las regiones ventromediales de la corteza prefrontal reciben aferencias de la porción llamada porción parvocelular (*pars parvocellularis*) del núcleo dorsomedial, la cual a su vez recibe aferencias de regiones cerebrales asociadas con el *arousal* y la emoción –como la amígdala (v. cap. 25). Una tercera región del núcleo dorsomedial conocida como *pars paramellaris* proyecta a los campos oculares. Finalmente, aparte del núcleo dorsomedial, la corteza prefrontal también recibe aferencias de otros núcleos talámicos, entre ellos, el núcleo pulvinar que, a su vez, recibe proyecciones de la corteza parietal.

Juntamente con las aferencias talámicas, la corteza prefrontal recibe información de otras estructuras subcorticales como el hipocampo, que proyecta a través de toda la corteza, o la amígdala y el área tegmental ventral, que proyectan sobre todo hacia regiones ventromediales.

Tal como ocurre en la mayor parte del cerebro, las conexiones de la corteza prefrontal son mayoritariamente bidireccionales. Es decir, esta región envía fibras eferentes a muchas de las mismas regiones de las que recibe aferencias. En concreto, la corteza dorsolateral envía eferencias a regiones sensoriales secundarias, a regiones implicadas en el control motor y a la corteza parietal posterior, mientras que la corteza ventromedial envía eferencias principalmente a la amígdala y otras regiones límbicas. Aunque se han observado proyecciones directas de la corteza prefrontal al hipocampo, estas dos regiones se comunican mayoritariamente de manera indirecta por medio de la corteza entorrinal. Otra de las regiones diana de las eferencias prefrontales es el hipotálamo. De hecho, la corteza prefrontal es la única región cortical con proyecciones directas a esta estructura relacionada con el mantenimiento de la homeostasis.

De nuevo, existen excepciones y no todas las conexiones prefrontales son bidireccionales. Los ganglios basales son una de estas excepciones. Estos núcleos constituyen una de las principales dianas de proyección de la corteza prefrontal; sin embargo, no proyectan directamente de vuelta a ésta, sino que lo hacen mediante conexiones indirectas vía tálamo y sustancia negra (fig. 27-7). Como se puede observar en la figura 27-7, cada uno de estos circuitos parece suplir funciones específicas relacionadas con la motivación por el refuerzo, la planificación y la secuenciación de acciones para conseguirlo, y la ejecución de dichas acciones.

Como se ha mencionado, los lóbulos frontales se encuentran conectados recíprocamente con las cortezas temporales, parietales y occipitales, de las que reciben información auditiva, visual y somatosensorial elaborada (áreas secundarias). Además, están altamente interconectados con estructuras límbicas (hipocampo y amígdala, entre otras) a través de las cuales median aspectos como el control emocional y afectivo, la regulación neurovegetativa, el impulso y la motivación. Desde esta perspectiva, el lóbulo frontal puede ser visto como un lugar en el que se integra información del medio externo e interno.

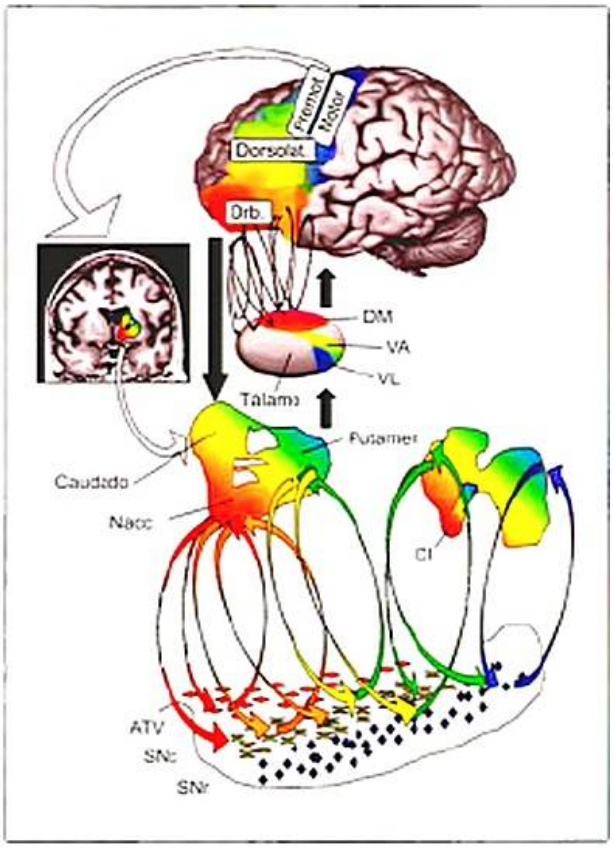


Figura 27-7. Ilustración de las proyecciones tálamo-corticotalámicas y estriado-nigroestriadas. El espectro de colores representa un gradiente de cálidos a fríos. Los colores más cálidos (rojo y naranja) indican regiones con funciones límbicas, el amarillo y el verde simbolizan funciones cognitivas o asociativas, y los colores más fríos (azul y violeta) ilustran regiones que cubren funciones sensoriomotoras. Las partes más cálidas del estriado (especialmente la corteza del núcleo *accumbens* [Nacc]) reciben entre otras, aferencias de la amígdala y el hipocampo (que, por propósitos de simplificación, no se muestran en esta figura) y de la corteza orbitofrontal (Orb.). La corteza prefrontal dorsolateral (Dorsolat.) proyecta al núcleo caudado y a partes centrales del putamen. Las áreas premotoras (Premot.) proyectan principalmente a partes de la corteza dorsolateral y al núcleo putamen. El armazón del núcleo *accumbens* proyecta al área tegmental ventral (ATV) y a la parte compacta (*pars compacta*) de la sustancia negra (SNc) (flechas rojas). El área tegmental ventral cierra el circuito proyectando de vuelta a la corteza del Nacc, pero las proyecciones desde la parte compacta de la sustancia negra se dirigen a la zona central del Nacc (flecha naranja), constituyendo la primera comunicación en espiral. La transmisión espiral continúa a través de las proyecciones entre las diferentes partes de la sustancia negra, puesto que las vías estriado-nigroestriadas proyectan cada vez a regiones más dorsales. También se han observado conexiones espirales entre el tálamo y la corteza. CI: cápsula interna; DM: núcleo dorsomedial del tálamo; Motor.: corteza motora; SNr: sustancia negra parte reticulada (*pars reticulata*); VA: núcleo ventral anterior del tálamo; VL: núcleo ventral lateral del tálamo.

La gran conectividad de esta estructura hace que los lóbulos frontales estén en una situación privilegiada para coordinar e integrar el trabajo de otras estructuras cerebrales. Es más, algunos científicos opinan que la corteza prefrontal contiene

Tabla 27-2. Regiones que conforman los tres circuitos frontoestriados principales, así como las funciones que cubre cada uno de ellos

Circuito	Regiones					Función
	Regiones diana del lóbulo frontal	*Input* cortical	Estriado	Pálido	Tálamo	
Motor	Corteza motora, premotora y motora suplementaria	Corteza motora, premotora y somatosensorial	Parte posterior del putamen	Globo pálido lateral, segmento interno	Núcleos ventrolateral y ventral anterior	Control de movimiento: • Secuenciación, generación y ejecución del movimiento • Inhibición y actualización de la conducta motora • Aprendizaje motor • Formación de hábitos motores [v. cap. 14]
Cognitivo	Corteza prefrontal dorsolateral	Corteza prefrontal dorsolateral	Estriado dorsal, principalmente la cabeza del caudado	Globo pálido, segmento interno; sustancia negra *[pars reticulata]*	Núcleo dorsomedial y ventral anterior	Funciones ejecutivas [v. Recuadro 27-1]
Afectivo	Corteza cingulada anterior y orbitofrontal	Amígdala, hipocampo, corteza orbitofrontal, cingulada anterior y corteza temporal	Estriado ventral [núcleo *accumbens*]	Pálido ventral	Núcleo dorsomedial	Respuestas emocionales: • Respuesta a estímulos condicionados e incondicionados [v. cap. 16] • Motivación de la planificación y ejecución de conductas relacionadas con el esfuerzo [v. cap. 21]

un «mapa» de todo el cerebro, en el que éste se basa para redirigir el flujo de la información.

Conectividad funcional

La conectividad funcional, según palabras de Proal et al, puede definirse como:

> «[...] la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas». [...] Esa dependencia temporal se relaciona con la conectividad estructural, o sea, con las conexiones fasciculares directas que pueden estudiarse mediante métodos de resonancia magnética basados en difusión [...] Sin embargo, la conectividad funcional también puede existir entre regiones que no estén directamente enlazadas por haces axonales. [...] La comunicación funcional entre regiones es de suma importancia para llevar a cabo procesos cognitivos que integran información a través de diferentes regiones cerebrales (integración funcional)».
>
> PROAL ET AL, 2011

Como se ha señalado en los capítulos 4 y 5, aparte de la actividad evocada por estímulos, la resonancia magnética

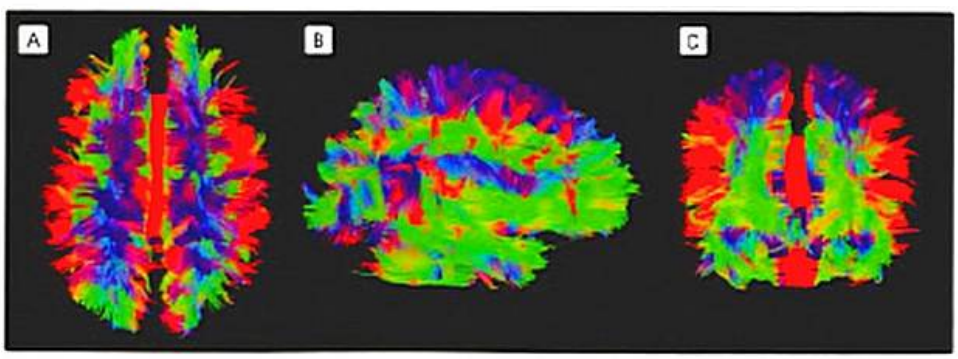


Figura 27-8. Imagen de tractografía por resonancia magnética de un cerebro humano representada en los planos axial (A), sagital (B) y coronal (C). Los tractos están codificados según la dirección: el color rojo indica que los tractos siguen la dirección derecha-izquierda, el color verde, la dirección anterior-posterior, y el color azul, que provienen del tronco encefálico.

funcional es capaz de capturar fluctuaciones intrínsecas espontáneas que reflejan la actividad de diferentes redes neuronales cuyas frecuencias oscilan de manera sincronizada (v. Material web. Animaciones y vídeos. Conectividad funcional). La correlación temporal en la respuesta hemodinámica entre diferentes regiones cerebrales indica la existencia de redes neuronales que están fuertemente asociadas a nivel funcional; así por ejemplo, se ha observado una elevada sincronización entre regiones claves del sistema visual o del sistema somatomotor.

Para estudiar esta conectividad funcional, no es necesario que la persona realice ninguna tarea específica. Pueden obtenerse mapas de sistemas simplemente analizando cómo la actividad en diferentes regiones cerebrales oscila de manera sincronizada cuando la persona está en reposo.

Investigaciones recientes en el tema han identificado la presencia de varias redes funcionales que confirman la conectividad de regiones dorsolaterales prefrontales con regiones sensoriales secundarias y parietales posteriores, así como con regiones cingulares. También se ha observado que la corteza prefrontal medial forma parte de un sistema funcional que abarca varias áreas corticales, como la corteza cingulada (porción anterior y posterior), el *precuneus*, la unión temporoparietal y la circunvolución temporal superior (Fig. 27-9).

Disfunciones del lóbulo frontal

¿Qué ocurre cuando la corteza frontal se daña como consecuencia de traumatismos, infartos, tumores, infecciones o trastornos neurodegenerativos, del neurodesarrollo o psiquiátricos? Si las lesiones afectan a las cortezas motora, premotora o motora suplementaria, la respuesta es más o menos clara: el individuo mostrará claros déficits de motricidad que afectarán principalmente al hemicuerpo contralateral (v. cap. 14). Sin embargo, como se ha señalado, las funciones de la corteza prefrontal son complejas y, por consiguiente, también lo son los déficits asociados a daños en ésta.

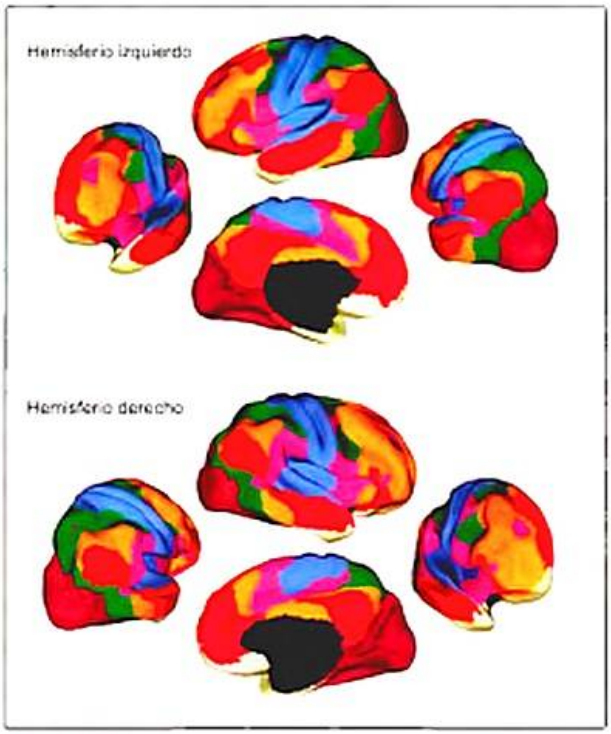


Figura 27-9. Parcelación de siete redes neuronales mediante métodos de conectividad funcional durante estado de reposo en 1.000 individuos. Las áreas cubiertas de un mismo color presumiblemente forman parte de un mismo sistema funcional.

Como se ha mencionado durante el repaso histórico, lesiones en diferentes partes del lóbulo frontal producen síndromes clínicamente diferentes. Los más comunes son el síndrome dorsolateral y el síndrome orbitofrontal, producidos principalmente por lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza prefrontal orbitofrontal, respectivamente. Algunos autores que consideran a la corteza cingulada anterior como parte de la corteza prefrontal, incluyen también el síndrome del cingulado anterior o síndrome apático-abúlico-asténico.

Síndrome dorsolateral

Las personas con síndrome dorsolateral se caracterizan por presentar déficits en las funciones ejecutivas. El paciente conserva, hasta cierto punto, la capacidad de ejercer la mayoría de las destrezas cognitivas de manera aislada, y es capaz de ejecutar secuencias de acción complejas y bien aprendidas. Sin embargo, cuando las circunstancias ambientales requieren la adaptación flexible de estas conductas automáticas y el paciente tiene que coordinar e integrar varias destrezas cognitivas en una secuencia coherente y dirigida a la consecución de un objetivo, se muestra incapaz.

Entre las características principales que acompañan a los pacientes con síndrome dorsolateral están la rigidez mental (o perseverancia) y las conductas automáticas (o dependientes del estímulo).

La rigidez mental o perseverancia indica la falta de flexibilidad en la autorregulación y actualización del pensamiento y la conducta. En personas sanas existe un equilibrio entre rigidez mental y flexibilidad mental. Es importante ser capaz de concentrarse en una actividad o pensamiento concreto, pero también es importante que, cuando las circunstancias lo requieran, la persona sea capaz de cambiar su contenido mental o su conducta. Puede definirse la flexibilidad mental como la capacidad de ver las cosas desde puntos de vista diferentes; esta capacidad es imprescindible para que la persona pueda adaptarse a medios cambiantes. Los daños en la corteza prefrontal dorsolateral a menudo producen rigidez mental extrema. Los pacientes presentan déficits para adaptar su conducta a situaciones nuevas; por ejemplo, si siempre han utilizado un camino para llegar a casa, tendrán problemas para buscar rutas alternativas. Del mismo modo, si creen que las cosas se hacen de una cierta manera, será difícil convencerlos de que existen alternativas igualmente útiles para llegar a la misma solución. Las personas con síndrome dorsolateral suelen quedarse atrapadas en sus conductas o pensamientos; una vez que están inmersos en ellos les resultará imposible refrenarlos o modificarlos. Este fenómeno de perseverancia se manifiesta, por ejemplo, cuando se le pide al paciente que finalice una tarea previa e inicie una nueva. En estos casos, es

común observar cómo elementos de la primera tarea persisten durante la ejecución de tareas posteriores.

Otro de los síntomas comunes del síndrome prefrontal dorsolateral es que el paciente se encuentra a merced de distracciones ambientales y, por lo tanto, es incapaz de mantener planes internamente generados. En casos extremos, este déficit puede tomar forma de conducta guiada por estímulos. Se trata de un tipo de conducta evocada de manera automática ante determinados estímulos ambientales. Esta inercia en el comportamiento llevará al paciente a ponerse unas gafas que están en su campo visual a pesar de que ya lleve unas puestas, a beber si se le ofrece un vaso vacío, a escribir ante la presencia de un bolígrafo o a cubrirse con la chaqueta que tiene delante aunque no tenga frío. No importa si esos objetos son suyos o no, o si los necesita o no. Lo que importa es que están ahí, y que normalmente han sido asociados con conductas específicas. Estos objetos actúan como estímulos que arrastran al paciente a realizar las conductas más comúnmente asociadas a ellos, a pesar de que en el momento concreto dichas conductas carezcan completamente de sentido. Los pacientes son incapaces de refrenar la conducta natural o automática a favor de una conducta controlada y planificada en función de las circunstancias actuales. Este fenómeno ha sido extensamente estudiado por el neurólogo François Lhermitte, que lo bautizó como *conducta de utilización* en 1983. En casos extremos, la conducta guiada por estímulos (o dependiente de estímulos) se manifiesta en forma de imitación denominada ecolalia (imitación del discurso verbal) o ecopraxia (imitación de las acciones).

Otros síntomas asociados al síndrome dorsolateral incluyen el afecto aplanado, el discurso monótono y el semblante de indiferencia. El paciente no estará ni feliz, ni contento; en cierto modo, parecerá no tener emociones. El estado de indiferencia persistirá independientemente de que le ocurran cosas buenas o malas. Curiosamente, a pesar de quedarse atrapados en conductas determinadas, estos pacientes también muestran una incapacidad para iniciar conductas. Suelen comportarse con indiferencia y desprovistos de iniciativa y guía.

> El síndrome dorsolateral caracterizado por déficits en las funciones ejecutivas también puede clasificarse como cambio de personalidad, especialmente si la persona antes de la lesión se caracterizaba por mostrar siempre una conducta racional, flexible, organizada y coherente, y tras la lesión se convierte en alguien cuya conducta es perseverante y depende básicamente del ambiente.

Síndrome orbitofrontal

El caso más famoso de síndrome orbitofrontal es el Phineas Gage (v. cap. 25). Al igual que éste, los pacientes con síndrome orbitofrontal están conductual y emocionalmente desinhibidos. Raras veces presentan un afecto neutro, constantemente oscilan entre euforia y rabia y su control de impulsos va de pobre a inexistente. Son incapaces de inhibir o demorar las gratificaciones. Hacen lo que les apetece hacer, cuando les apetece hacerlo, sin ninguna preocupación por tabúes sociales o prohibiciones legales. Son percibidos como egoístas, fantasmones, pueriles, irreverentes y jocosos. No tienen en cuenta las consecuencias de sus acciones. Un paciente afectado de síndrome orbitofrontal cometerá hurtos, presentará una conducta sexualmente agresiva, conducirá de manera arriesgada y llevará a cabo toda una serie de acciones socialmente inapropiadas. De hecho, se ha observado que hay un elevado porcentaje de delincuentes con daños orbitofrontales. Se trata de delincuentes que actúan por impulsos, y sus crímenes se caracterizan por la falta de planificación.

Obviamente, este síndrome produce un cambio notable en la personalidad del individuo. Tal y como Harlow escribió en referencia al famoso caso de Phineas Gage:

> «Sus contratistas, que, antes de la lesión, lo veían el capataz más eficiente y hábil en su empleo, consideran que el cambio en su mente es tan acusado que no la han podido volver a contratar. Es impulsivo, irreverente y, en ocasiones, da rienda suelta a la blasfemia más grosera (algo que antes no era su costumbre), mostrando muy poco respeto por sus compañeros. Es impaciente e incapaz de retener consejos cuando éstos entran en conflicto con sus deseos, a veces es excesivamente obstinado y otras, caprichoso y variante. Crea muchos planes de acciones futuras, que en lugar de ser planificados de manera adecuada son abandonados por otros que parecen más factibles. En este sentido, su mente cambió radicalmente; tan decisivo fue el cambio, que sus amigos y conocidos dicen que "ya no es Gage"».

Síndrome cingulado anterior

El síndrome cingulado anterior es, en muchos aspectos, lo opuesto al síndrome orbitofrontal. Si los pacientes con daño orbitofrontal se caracterizan por presentar un tipo de personalidad inmadura, los pacientes con síndrome cingulado anterior se caracterizan por falta de personalidad. Estos pacientes no muestran ningún tipo de interés por las cosas, carecen de voluntad y motivación. Su conducta y su pensamiento están ralentizados y, si las circunstancias se ponen difíciles, se rinden y no muestran ningún tipo de esfuerzo por superarlas.

Las características principales del trastorno son la abulia, la apatía y el mutismo cinético; por eso, en ocasiones, este síndrome también es conocido como síndrome apático-acinético-abúlico. La gravedad del síndrome varía a lo largo del continuo desmotivacional –siendo la apatía o abulia la manifestación menos grave, y el mutismo acinético, la más grave. Concretamente, la apatía o abulia se define como una falta de emoción y motivación. Ésta se manifiesta como una reducción de la actividad y del habla espontánea, con aumento de la latencia de respuesta y reducción de la persistencia en las tareas. Los pacientes con apatía o abulia presentan una acusada indiferencia, pero son capaces de responder con monosílabos o frases simples a las preguntas que se les realizan. El término mutismo acinético se utiliza para describir a un paciente que está en estado de letargo: vigilante, pero sin ningún tipo de movimientos ni verbalizaciones espontáneas.

Como en el caso de pacientes con síndrome dorsolateral, los pacientes con síndrome cingulado anterior están completamente desprovistos de cualquier tipo de iniciativa. Suelen presentar aplanamiento afectivo, discurso monótono y semblante de indiferencia.

¡ El síndrome dorsolateral se caracteriza por déficits en las funciones ejecutivas; el síndrome orbitofrontal, por problemas de desinhibición e impulsividad, y el síndrome cingulado anterior, por la presencia de apatía, abulia y, en casos graves, mutismo acinético.

Como se acaba de señalar, las alteraciones en la corteza prefrontal producen un amplio abanico de síntomas según la localización específica de la lesión. Sin embargo, en la clínica, estas lesiones suelen ser bastante inespecíficas, ya que a menudo afectan a diferentes partes cerebrales. Por ejemplo, un accidente de tráfico, un tumor o un infarto rara vez estarán restringidos a una región prefrontal, siendo más comunes los daños masivos que afectan a varias parcelaciones prefrontales.

Desconexión frontal

Puesto que el lóbulo frontal está extensamente conectado con el resto del cerebro, los daños en cualquier otra región cerebral pueden producir un mal funcionamiento frontal. Como se ha visto, la elevada conectividad del lóbulo frontal es necesaria para desarrollar su papel de «controlador de vías» pero, a la vez, las ricas conexiones desde otras estructuras cerebrales y hacia ellas hacen que los síntomas asociados a los diferentes síndromes frontales sean los más comunes y menos específicos entre los trastornos neurológicos, psiquiátricos y del neurodesarrollo. Por lo tanto, las disfunciones conocidas como *síndromes frontales* no siempre implican una lesión directa en el lóbulo frontal. Por el contrario, pueden ser producidas por el efecto remoto de lesiones en regiones distantes. En clínica, es común observar personas cuyo lóbulo frontal está relativamente intacto y, aun así, presentan síntomas típicos de daños frontales como perseverancia, rigidez mental, desinhibición, o apatía. En estos casos el problema muy probablemente resida en alteraciones de las vías (ya sean alteraciones mortológicas o bioquímicas) que conectan el lóbulo frontal con otras estructuras como los ganglios basales o el tronco del encéfalo. Cuando estas vías están dañadas, el lóbulo frontal pierde el control sobre la actividad de las regiones cuya conexión ha sido interrumpida. Es más, es posible que las interrupciones en una de las vías invaliden todo el «mapa viario» en el cual el lóbulo frontal se basa para guiar el flujo de información a lo largo de todo el cerebro.

Síndromes frontales en trastornos psiquiátricos

Muchos de los síntomas asociados a los diferentes síndromes frontales se observan también en trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, los pacientes que sufren trastorno por déficit de atención con hiperactividad, muestran una fuerte desinhibición y una elevada tendencia a las distracciones. Por otro lado, los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo se caracterizan por una acusada rigidez mental y perseverancia en su pensamiento y en sus acciones. Los déficits en las funciones ejecutivas y la tendencia a la perseverancia son también síntomas típicos de la esquizofrenia. En la misma línea, los casos de depresión grave suelen mostrar síntomas como apatía, abulia y mutismo acinético. Gracias a las técnicas de neuroimagen, se ha podido analizar la presencia de las alteraciones neuroanatómicas y neurofuncionales que subyacen a estos trastornos. Estudios como los de Susanna Carmona et al. (2005 y 2007) demuestran la presencia de alteraciones estructurales en diferentes regiones del lóbulo frontal tanto en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad como en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Otros investigadores, como Daniel Bergé (2011), han observado alteraciones frontales en pacientes diagnosticados de primer episodio psicótico. Más recientemente se está empezando a analizar cómo los diferentes tratamientos, ya sean psicológicos o farmacológicos, pueden modificar algunas de estas alteraciones. En esta dirección, Elseline Hoekzema et al. (2010 y 2011) y Katya Rubia et al. (2011) han demostrado que ciertas terapias psicológicas y farmacológicas normalizan parte de las alteraciones frontales que caracterizan a los pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Otros estudios, como el realizado en 2010 por López-Solà et al., demuestran que los tratamientos farmacológicos también parecen normalizar la actividad de regiones prefrontales en pacientes deprimidos.

TOMA DE DECISIONES

Una de las actividades más comunes que llevan a cabo diariamente los seres humanos es la de tomar decisiones. Elegir entre diferentes opciones a veces puede resultar una tarea relativamente fácil, por ejemplo, elegir la ropa para ir al trabajo; sin embargo, en algunas ocasiones este proceso resulta tan complejo, que puede acabar convirtiéndose en una gran preocupación (Recuadro 27-8).

Gracias a la aportación de estudios realizados con pacientes con lesiones cerebrales y también al avance de las técnicas de neuroimagen, se ha podido observar que a la hora de tomar decisiones intervienen tanto factores cognitivos –los cuales se encargan de procesar los estímulos presentes en la tarea, de recordar experiencias pasadas y de valorar las posibles consecuencias que pueden tener las decisiones– como factores de tipo emocional, que guían el proceso de decidir reduciendo la complejidad de la decisión y mitigando los posibles conflictos que pueden surgir entre opciones que son muy similares.

Piénsese en el siguiente ejemplo. Imagine el lector que un día llega a casa tarde del trabajo y siente que tiene mucha hambre. Cuando deja las cosas y entra en la cocina, se hace la siguiente pregunta: «¿qué me hago para cenar?». Antes de decidirse por una opción, ha de lidiar con diferentes variables,

Recuadro 27-8. Áreas de estudio del proceso decisional

El proceso de la toma de decisiones ha sido objeto de estudio de diferentes disciplinas, entre ellas, la economía, la psicología, las ciencias computacionales y las neurociencias, las cuales han mostrado un interés común por comprender qué mecanismos intervienen en este proceso. Mientras que para los investigadores del ámbito económico los seres humanos toman decisiones basándose principalmente en procesos racionales, para los neurocientíficos en este proceso también intervienen aspectos emocionales (v. Material web. Animaciones y vídeos. Sabemos que no sabemos lo que decidimos).

entre las cuales se encuentran el nivel de hambre que presenta, la preferencia por un tipo de comida u otra, la disponibilidad de ingredientes en el frigorífico o en la despensa, el tiempo y la energía que quiera dedicar a prepararse la cena, el nivel de cansancio que sienta, etc. Por lo tanto, antes de tomar una decisión se requiere que previamente lleve a cabo una serie de procesos valorativos.

Dentro del campo de estudio de la toma de decisiones todavía existen ciertas preguntas sin una respuesta clara. Cuando se toma una decisión, ¿ésta va precedida siempre por una evaluación racional? ¿De qué manera intervienen las emociones en este proceso? Tal como hemos visto en el capítulo 24, según Antonio Damasio cuando se toma una decisión no intervienen únicamente procesos estrictamente racionales, debido a que éstos no tienen la capacidad por sí solos de dar una respuesta rápida y adecuada a los problemas que se plantean. Es decir, ante una situación en la que se debe tomar una decisión, si únicamente participaran aspectos racionales se requeriría mucho tiempo para poder imaginar todas las posibles alternativas, predecir la evolución de cada una de ellas y hacer un cálculo de costes y beneficios de todas ellas con el objetivo de compararlas entre sí y decidir cuál es la mejor opción. Por ello, Damasio propone que en el proceso de la toma de decisiones también intervienen aspectos emocionales. Para explicar este proceso, Damasio desarrolló la *hipótesis de los marcadores somáticos*, en la que argumenta que la emoción se comporta como un marcador somático, entendiendo éste como un cambio de tipo vegetativo, muscular, neuroendocrino o neurofisiológico que precede al componente cognitivo y que puede influir a la hora de tomar una decisión en un momento determinado. Cuando una persona anticipa la consecuencia de una elección se genera una respuesta somática de origen emocional que puede guiar el proceso de tomar una decisión al valorar los posibles beneficios o desventajas que se pueden derivar de elegir una opción u otra. En el caso en que se produzca la ausencia o una disfunción de estos marcadores, la tendencia es tomar decisiones inapropiadas o poco útiles para la persona (para más información sobre la hipótesis del marcador somático, véase cap. 24).

Desde el punto de vista neurobiológico, la corteza prefrontal ventromedial se ha considerado crítica en el proceso de la toma de decisiones. De hecho, el equipo de Damasio fue uno de los primeros en documentar que pacientes que presentaban daño cerebral en esta región obtenían –sorprendentemente– puntuaciones que se situaban dentro del espectro de la normalidad en pruebas neuropsicológicas que medían inteligencia, memoria y funciones cognitivas. Sin embargo, en su día a día estos individuos se mostraban muy impacientes, desorganizados, vacilantes cuando debían tomar decisiones; a menudo invertían su dinero en operaciones arriesgadas y mostraban conductas socialmente inapropiadas. En otras palabras, estos individuos se caracterizaban principalmente por tomar siempre decisiones erróneas.

Tal como hemos comentado al principio del capítulo, la corteza prefrontal ventromedial es una región cerebral con una gran importancia funcional debido a la gran variedad y complejidad de conexiones que realiza con otras regiones cerebrales, especialmente con la amígdala y otras zonas límbicas relacionadas con ella (Fig. 27-10). Citando a Martínez-Selva et al., puede afirmarse:

> «[...] la corteza prefrontal ventromedial se encarga de integrar los estados somáticos con la información generada durante la situación de toma de decisiones, proporcionando el sustrato para la integración de las relaciones aprendidas entre situaciones complejas y estados internos, incluyendo los emocionales asociados con tales situaciones en experiencias anteriores.»
>
> MARTÍNEZ-SELVA ET AL., 2006

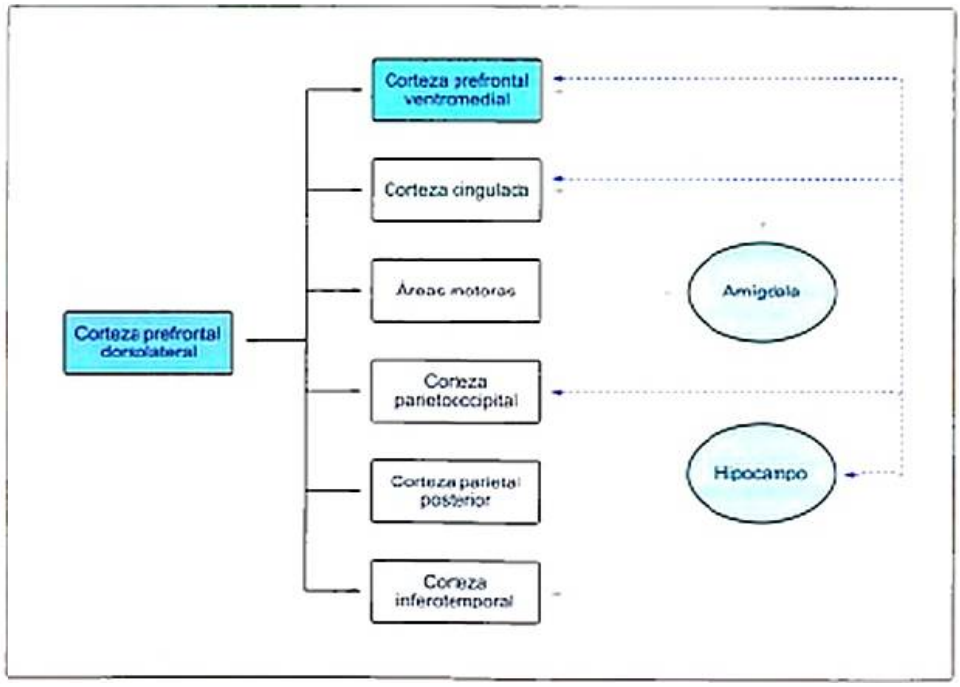


Figura 27-10. Representación detallada de las conexiones que establece la corteza prefrontal ventromedial con otras estructuras tanto corticales como subcorticales.

Es decir, cuando la persona tiene que tomar una decisión, se reactiva en ella un estado emocional que ya ha aparecido anteriormente cuando, en otra situación similar, tuvo que tomar una decisión. Por lo tanto, retomando la hipótesis de los marcadores somáticos de Damasio, en estas situaciones se recupera un estado somático que guiará el proceso decisional.

> Imagine el lector la siguiente situación: está haciendo un examen tipo test en la facultad y en algunas preguntas duda entre dos opciones. Revisa el examen y ve que de las 30 preguntas que ha contestado está casi al 100% seguro de que ha acertado la respuesta, con lo cual, decide arriesgarse a contestar en las que duda. Al cabo de unos días se publican las notas y, para su sorpresa, ha sacado un 6,5 –cuando esperaba como mínimo un 8. En ese momento se siente muy frustrado y decepcionado consigo mismo, porque ve que de las preguntas que pensaba que tenía bien ha fallado algunas y aquellas en las que se arriesgó las contestó erróneamente, con lo cual la nota del examen se ha visto perjudicada seriamente. Al cabo de unos meses vuelve a tener otro examen tipo test y se encuentra en la misma situación. De todas las preguntas que ha contestado, esta vez está casi al 90% seguro de que ha contestado correctamente, pero con respecto a las preguntas en las que duda entre dos opciones, no sabe qué hacer: por un lado, si piensa en la opción de contestarlas, le viene una sensación de inseguridad y preguntas como «¿y si las vuelvo a fallar? ¡Me bajará mucho la nota y no me lo puedo permitir!» Mientras está pensando esto, siente cómo la emoción de disgusto y frustración que tuvo al recibir 6,5 le recorre el cuerpo. Por otro lado, si piensa en la opción de no contestar a las preguntas, le surgen algunas cuestiones como «¿y si las acierto esta vez?» o razonamientos del estilo, «si no las contesto no me penalizarán y la nota no será tan baja». Mientras se va agotando el tiempo del examen, va sopesando estas dos opciones. Finalmente, decide no arriesgarse, porque la consecuencia final posiblemente será más favorable que si se vuelves a arriesgar y falla las respuestas. Como puede observarse con este ejemplo, antes de tomar una decisión se ha tenido que llevar a cabo una valoración de las posibles consecuencias a largo plazo que podrían haber tenido cada una de las opciones, y esto ha sido posible realizarlo gracias a la integración de los estados somáticos con información procedente de la propia situación y/o procedente de la memoria.

Los principales datos que han relacionado la corteza prefrontal ventromedial con el proceso de la toma de decisiones se han obtenido de estudios con pacientes que han mostrado lesiones cerebrales en esta región, dado que una característica común que presentan estos individuos es la disfunción de este proceso cognitivo (Tabla 27-3).

Desde el punto de vista neuropsicológico, una de las tareas que más se ha utilizado para estudiar el proceso de la toma de decisiones y que se muestra muy sensible a la lesión de la corteza prefrontal ventromedial ha sido la *tarea de apuestas de Iowa* diseñada por Bechara et al. en 1994 (Fig. 27-11). Esta prueba consiste en lo siguiente: al inicio de la tarea se le da al participante una cantidad ficticia de dinero, 2.000 dólares, y se le dice que el objetivo es aumentar al máximo esta cantidad y perder lo menos posible. Seguidamente se le presentan cuatro montones de cartas (A, B, C y D) y se le explica que debe ir levantando las cartas de éstos pero siempre de una en una. Cada una de las cartas conlleva una ganancia o una pérdida de dinero. La tarea está diseñada de forma que los montones A y B dan ganancias muy altas pero también conllevan grandes pérdidas, con lo cual, el resultado final de extraer cartas principalmente de estos dos montones es muy negativo. Por el contrario, los montones C y D otorgan pequeñas ganancias pero las pérdidas también son menores, con lo cual, el resultado final de extraer cartas de éstos es positivo. Un aspecto importante de esta tarea es que el participante no tiene ninguna información previa sobre el contenido de los montones, con lo cual, a medida que va avanzando el juego debe ir formándose la idea de cuáles son los buenos y cuáles los malos. Los resultados de diferentes estudios han mostrado que cuando se compara a individuos sanos respecto a pacientes con lesiones bilaterales en la corteza prefrontal ventromedial, se observa que los primeros empiezan extrayendo cartas

Tabla 27-3. Principales alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal ventromedial

- Dificultades para planificar actividades de la vida cotidiana
- Dificultades para relacionarse socialmente (por lo general, pierden las amistades que tenían y les cuesta mucho hacer nuevos amigos)
- Dificultades para aprender de los errores
- Dificultades para tomar decisiones, aunque se trate de asuntos banales, como elegir una película para ver en el cine. Asimismo, se ha observado que cuando estos pacientes toman decisiones, éstas suelen ser poco acertadas
- Dificultades para tener en cuenta las consecuencias futuras que pueden tener sus acciones
- Dificultades emocionales: parecen no tener la capacidad de utilizar las emociones para guiar su conducta

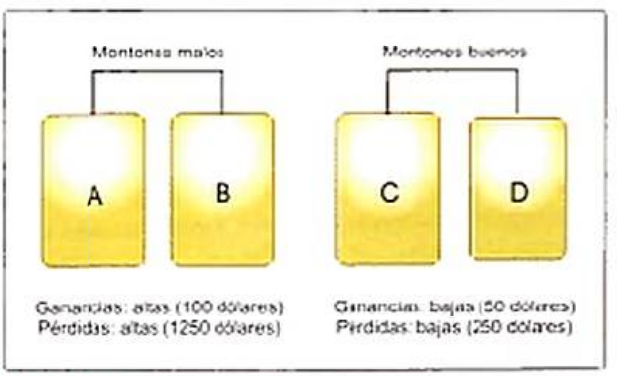


Figura 27-11. Representación esquemática de la tarea de apuestas de Iowa.

de los montones malos (A y B), pero a medida que avanza el juego cambian a los montones buenos (C y D), mientras que los pacientes lesionados extraen principalmente durante toda la prueba cartas de los montones malos (A y B). Además, se ha observado que si esta tarea se repite varias veces a lo largo del tiempo (a las 24 horas, al mes y a los 6 meses), los individuos sanos mejoran su ejecución de manera significativa, mientras que los pacientes lesionados no lo hacen. Otros trabajos en los que han evaluado la conductancia electrodérmica paralelamente a la ejecución de la tarea (v. cap. 25) han observado, que los individuos sanos, pero no los pacientes lesionados, muestran una mayor conductancia antes de elegir una carta de los montones malos respecto a los buenos; sin embargo, tanto los individuos sanos como los pacientes generan una respuesta electrodérmica después de haber seleccionado una carta y recibir la ganancia o la pérdida. Algunos autores sugieren que estos resultados podrían indicar que los pacientes lesionados –por una parte– muestran una disfunción a la hora de activar las señales somáticas que los ayuden a diferenciar entre las opciones buenas y malas y, por lo tanto, se muestran indiferentes antes las consecuencias futuras, y –en segundo lugar– confirman la dificultad que presentan estos pacientes para aprender de los errores.

Otro de los paradigmas que ha aportado información relevante sobre la corteza prefontal ventromedial es el *juego del ultimátum*, muy utilizado en estudios sobre neuroeconomía. El juego consiste en lo siguiente: hay dos participantes, jugador 1 y jugador 2, y al jugador 1 se le da una cantidad de dinero que debe repartir entre él y el jugador 2 en la proporción que quiera. Si el jugador 2 acepta la repartición que propone el jugador 1, los dos se llevan el dinero acordado por el jugador 1; en cambio, si el jugador 2 no acepta la repartición, ninguno de los dos se lleva el dinero (Fig. 27-12). En este tipo de juego, si intervinieran únicamente aspectos racionales, el jugador 2 aceptaría siempre las ofertas propuestas por el jugador 1, dado que cualquier recompensa es mejor que ninguna; sin embargo, se ha observado que el jugador 2 en la mayoría de veces rechaza las ofertas que propone el jugador 1 si éste se queda con un porcentaje igual o superior al 80 % del total. Estudios de neuroimagen realizados con pacientes que presentan lesiones en la corteza prefrontal ventromedial han observado que éstos muestran una generosidad de tipo negativa, en tanto que cuando ocupan el rol de jugador 1 ofrecen menos dinero del que ellos aceptarían si fueran jugadores 2. Además, también se ha observado que estos pacientes muestran una tendencia a rechazar las reparticiones injustas, principalmente si el dinero se presenta demorado en el tiempo; sin embargo, si las ganancias son inmediatas, las aceptan más veces (v. cap. 21).

> La corteza prefrontal ventromedial parece ejercer un papel importante a la hora de modular emocionalmente los procesos de toma de decisiones.

Además de la corteza prefrontal ventromedial, existen regiones corticales como la ínsula y regiones subcorticales, como el estriado y la amígdala, que se han relacionado con el proceso de la toma de decisiones.

Con respecto a la ínsula, a pesar de que es una región cortical que está muy relacionada con la emoción de asco (v. cap. 25), también se ha observado que se activa en determinadas situaciones sociales negativas. Por ejemplo, se ha visto que en estudios de neuroimagen en los que se ha utilizado como paradigma experimental el juego del ultimátum, la ínsula anterior se activa ante aquellas situaciones en las que el jugador 2 recibe una oferta injusta; además, esta activación es inversamente proporcional al tamaño de la oferta, es decir, a ofertas más pequeñas o injustas, se produce más activación de esta región. Asimismo, también se ha observado que la activación de la ínsula anterior puede predecir si una oferta será rechazada o no, dado que se ha mostrado que a mayor activación de esta región, hay más probabilidad de que el jugador 2 no acepte la oferta que se le propone; estos resultados sugieren que la magnitud de la activación de esta estructura podría influir a la hora de aceptar o rechazar una oferta. Un estudio con resonancia magnética funcional muy interesante que se ha llevado a cabo recientemente ha comparado si un grupo de personas que practican diariamente la meditación difieren a la hora de tomar decisiones en el juego del ultimátum, respecto a un grupo de personas que no tienen instaurada esta costumbre. Los resultados encontrados han puesto de manifiesto que ambos grupos aceptan siempre las ofertas justas cuando son proporcionales, es decir, cuando se hace una repartición equitativa entre los dos jugadores, por ejemplo, 10:10 (10 dólares para el jugador 1 y 10 dólares para el jugador 2). Asimismo, ambos grupos empiezan a rechazar aquellas ofertas en las que la repartición ya no es tan proporcional, por ejemplo, 15:5, 16:4 o 17:3. Sin embargo, ambos grupos difieren a

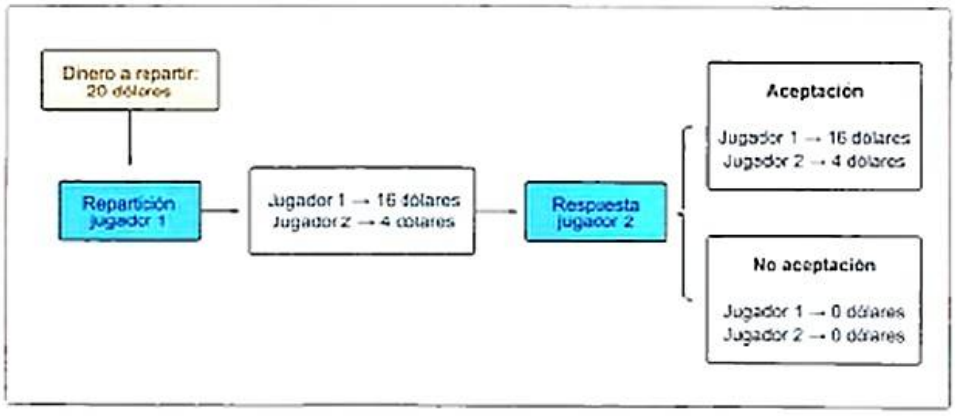


Figura 27-12. Representación esquemática del juego del ultimátum.

la hora de aceptar las ofertas injustas, es decir, aquellas cuya repartición es 18:2 o 19:1. En estas situaciones, los meditadores aceptan en más ocasiones las ofertas que el grupo de no meditadores. Un dato curioso que se ha observado es que el patrón de activación de la ínsula anterior en el grupo de no meditadores coincide con el observado en estudios previos, es decir, se activa más ante las ofertas injustas y el nivel de su activación predice el rechazo o la aceptación de la oferta. Sin embargo, este patrón no se muestra en el grupo de meditadores, es decir, estas personas han sido capaces de inhibir la respuesta emocional negativa ante las ofertas injustas. Los autores de este trabajo sugieren que un posible motivo que podría explicar estos resultados sería que el grupo de meditadores responde de una manera más racional que el grupo de los no mediatores, es decir, se guían más por el principio racional de que cualquier recompensa es mejor que ninguna (fig. 27-13).

Otro de los procesos con los que se ha relacionado la ínsula es el de aversión a la pérdida. Uno de los estudios más interesantes ha sido el de Baba Shiv et al. (2005), en el cual, se comparó a individuos de control con pacientes que presentaban lesiones principalmente en la ínsula y en la amígdala. Este trabajo consistió en lo siguiente: se entregaron 20 dólares a cada uno de los participantes y se les dijo a éstos que tenían 20 posibilidades para invertirlos, en cada una de las cuales, podían jugar 1 dólar. Si los participantes decidían no invertir no perdían el dinero, pero si decidían invertir se les quitaba el dólar y se lanzaba una moneda al aire. Si salía cara los participantes perdían el dinero pero si salía cruz ganaban 2,5 dólares. Por lo tanto, aquellos participantes que no invertían se podían llevar los 20 dólares y aquellos que invertían podían llevarse más o menos dinero en función de los aciertos que tuviesen. Los resultados encontrados mostraron que los individuos sanos invirtieron un 57 % de las veces, mientras que los pacientes con lesiones en la ínsula lo hicieron en un 91 %. Además, después de una inversión fallida, sólo el 40 % de los individuos sanos invirtió en la ronda siguiente, mientras que los pacientes lesionados lo hicieron en un 96 %. Estos resultados sugieren que la ínsula, además de ser una estructura relacionada con la aversión a la pérdida, también desempeña un papel importante en el proceso de la toma de decisiones que implican riesgo.

> **¡** A pesar de que la región de la ínsula anterior se ha relacionado principalmente con la emoción de asco, también se ha visto que desempeña un papel importante ante situaciones de desconfianza, traición y riesgo.

En cuanto al estriado, se ha observado que interviene principalmente en procesos decisionales relacionados con las recompensas (v. cap. 21). De esta manera, se ha visto que tanto en el *dilema del prisionero* como en el *juego de la confianza* se activan diferentes partes de esta región. En cuanto al *dilema del prisionero*, consiste en lo siguiente (fig. 27-14): un policía arresta a dos sospechosos y los encierra en celdas diferentes. Como no tiene pruebas suficientes para condenarlos, les ofrece el mismo trato a cada uno de ellos. Si uno confiesa y el cómplice se calla, el primero quedará en libertad y el cómplice cumplirá 10 años de cárcel. Si uno se calla y el cómplice confiesa, el primero irá a la cárcel y el cómplice quedará en libertad. En el caso de que los dos confiesen, ambos irán a la cárcel durante 6 años, pero si los dos se callan sólo los podrán encarcelar durante 6 meses por un cargo menor. Los resultados de diferentes estudios de neuroimagen han observado que cuando los participantes eligen cooperar entre ellos, es decir, deciden callarse y no delatar al compañero, se activa la región el estriado ventral (principalmente, el núcleo *accumbens*), la región anterior del estriado dorsal (sobre todo el núcleo caudado) y la corteza cin-

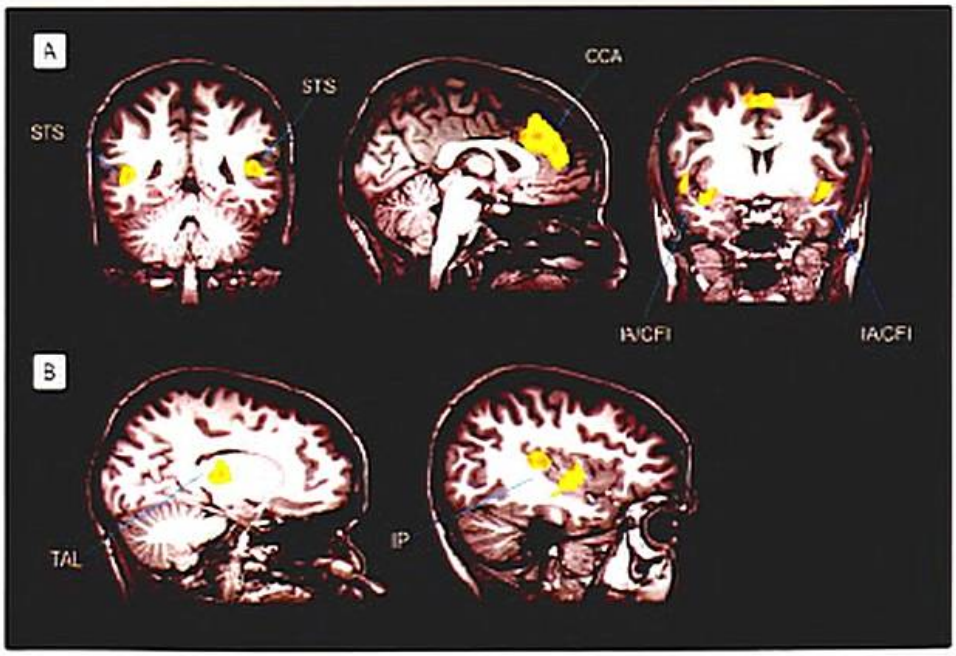


Figura 27-13. Juego del ultimátum. A) Activación cerebral correspondiente al grupo de no meditadores ante las ofertas injustas. Además de la activación bilateral de la ínsula anterior (IA), puede apreciarse una activación bilateral de la circunvolución frontal inferior (CFI) del surco temporal superior (STS) y de la corteza cingulada anterior (CCA). B) Activación correspondiente al grupo de meditadores ante las ofertas injustas. A diferencia del grupo de no meditadores, se observa una activación del tálamo (TAL) y de la ínsula posterior de manera bilateral (IP) (cabe mencionar que se ha visto que esta parte de la ínsula se activa durante estados de meditación).

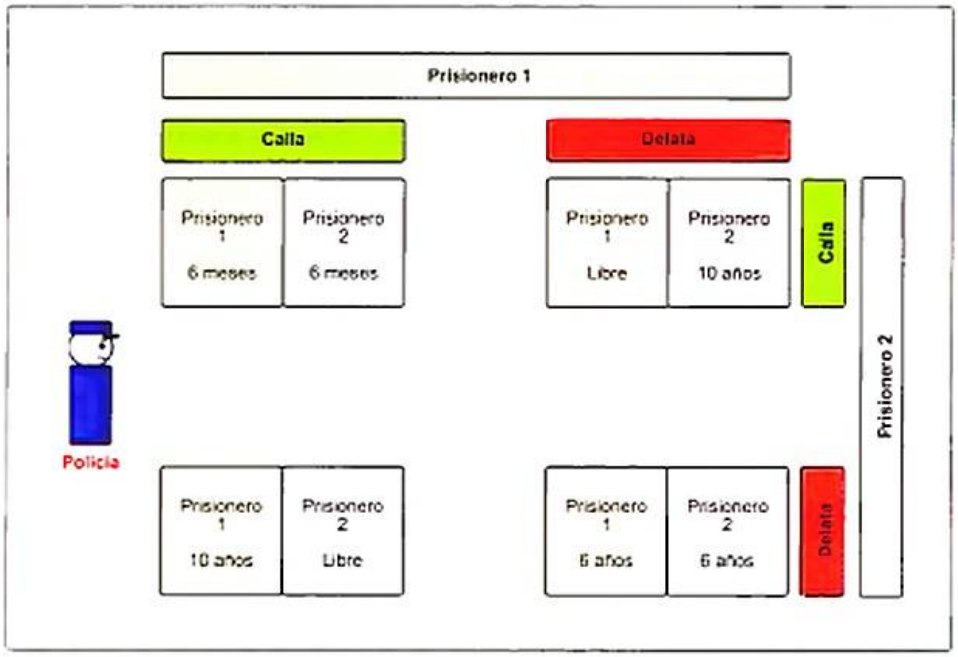


Figura 27-14. Representación esquemática del dilema del prisionero.

gulada anterior. Algunos de los posibles motivos que podrían explicar estos resultados serían que los participantes sentirían la cooperación como una recompensa en sí, o que la cooperación generalmente les aporta, en este caso, una mayor recompensa (no pasar tanto tiempo en la cárcel).

En relación con el *juego de la confianza*, consiste en lo siguiente (fig. 27-15): hay dos jugadores, jugador 1 y jugador 2, los cuales reciben 10 dólares cada uno. El jugador 1 tiene que decidir cuánto dinero le envía al jugador 2, sabiendo que la cantidad que le envíe le llegará triplicada. Una vez que el jugador 2 recibe el dinero debe decidir cuánto dinero le envía al jugador 1, pero en este caso no se triplica. En este tipo de dilema se ha observado que en los primeros ensayos, los jugadores 2 activan el estriado dorsal en respuesta a las inversiones que hace el jugador 1, mientras que los jugadores 1 activan más la corteza cingulada. No obstante, también se ha visto que cuando ya se han llevado a cabo diferentes ensayos y los dos jugadores han establecido confianza entre ellos, el estriado dorsal del jugador 2 se activa antes de cada ensayo. Estos resultados sugieren que la activación de esta región podría actuar como una señal predictiva a la hora de decidir confiar en la otra persona.

> Aunque el núcleo *accumbens* se ha relacionado clásicamente en la integración entre factores motivacionales y motores, también se ha visto que participa en otros procesos, entre ellos, los relacionados con las recompensas. Por su parte, el núcleo caudado –además de tener un papel muy importante en procesos de inhibición conductual– también se ha visto relacionado con procesos de aprendizaje.

Finalmente, en cuanto a la participación de la amígdala en la toma de decisiones, se ha considerado que es una estructura crítica a la hora de facilitar que se produzcan asociaciones entre los estímulos y el refuerzo o el castigo. Estudios con pacientes que presentan lesiones bilaterales en la amígdala han puesto de manifiesto que éstos muestran una menor aversión

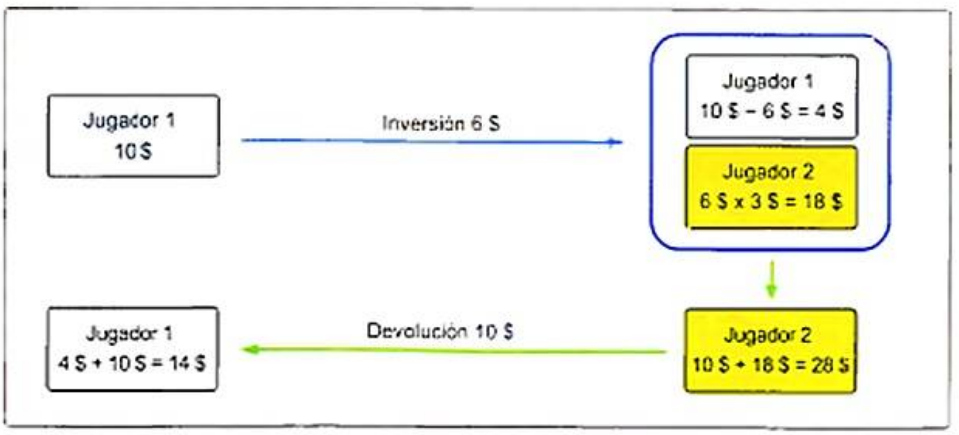


Figura 27-15. Representación esquemática del juego de la confianza.

a la pérdida de dinero, además de mostrar una peor ejecución en tareas relacionadas con la toma de decisiones, incluyendo las que comportan tomar riesgos. Asimismo, trabajos en los que se ha evaluado el rendimiento de este tipo de pacientes ante la tarea de apuestas de Iowa han mostrado que la ejecución es muy parecida a la que muestran los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal ventromedial, en tanto que realizan peor la tarea cuando se comparan con individuos sanos y, además, no muestran un aumento de la conductancia electrodérmica antes de elegir la opción de los mazos desventajosos. Además, un aspecto importante que se ha observado es que los pacientes con lesiones en la amígdala tampoco generan la respuesta electrodérmica después de haber seleccionado una carta y recibir la ganancia o la pérdida monetaria. Estos resultados sugieren que la corteza prefrontal ventromedial parece ser necesaria para reactivar información adquirida previamente con respecto al valor del estímulo o una situación, mientras que la amígdala parece ser precisa para adquirir y/o asociar información con el valor del estímulo o una situación. Por lo tanto, la amígdala parece estar más relacionada con la inducción de estados somáticos a partir de inductores primarios o estímulos que son innatos o aprendidos para ser placenteros o aversivos, mientras que la corteza prefrontal ventromedial parece inducir estados somáticos a partir de inductores secundarios o recuerdos de eventos emocionales o personales.

Diferentes estudios han sugerido que el correcto funcionamiento de la amígdala podría ser necesario para el correcto funcionamiento de la corteza prefrontal ventromedial a la hora de inducir estados somáticos. Algunas evidencias que apoyan estos datos residen en que pacientes que presentan daño bilateral en la amígdala muestran una conductancia electrodérmica normal cuando recuerdan algún acontecimiento emocional ocurrido antes de sufrir la lesión; sin embargo, no muestran esta respuesta al recordar sucesos emocionales acontecidos después de producida la lesión. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos resultados, algunos autores sugieren que la corteza prefrontal ventromedial puede formar estados somáticos siempre y cuando la amígdala esté intacta y funcione correctamente.

> **¡** La amígdala es una estructura que tiene la capacidad de dotar de significado emocional a los estímulos ambientales, así como de poner en marcha una serie de respuestas motoras, neurovegetativas, endocrinas y del sistema nervioso central que constituyen la expresión emocional.

RAZONAMIENTO Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

El razonamiento es una habilidad fundamental del pensamiento, en tanto que está presente en toda actividad intelectual que se lleva a cabo. De hecho, la capacidad de razonar ha sido considerada, desde un punto de vista filosófico, la esencia del ser humano, desde que el famoso René Descartes formuló su famosa frase «pienso, luego existo». No obstante, no hay que olvidar que –a pesar de que la capacidad de razonar y solucionar problemas es una habilidad central de los seres humanos– se ha podido observar en primates no humanos y en algunos mamíferos y aves estas habilidades, aunque de una manera menos desarrollada.

A pesar de que el razonamiento y la solución de problemas presentan similitudes entre sí –dado que ambos requieren de la capacidad de planificar y secuenciar acciones, necesitan la previsión y la lógica y están orientados hacia un objetivo–, desde un punto de vista neurobiológico se diferencian en tanto que cada una de estas capacidades implica a diferentes regiones o circuitos cerebrales. A continuación se analizará cada uno de estos procesos con más detalle.

Razonamiento

Hay diferentes tipos de razonamiento, entre los cuales los más estudiados son el razonamiento deductivo y el razonamiento inductivo.

El razonamiento deductivo consiste en un conjunto de proposiciones, que reciben el nombre de premisas, y una proposición nueva producida a partir de las premisas dadas, que se denomina conclusión, relacionadas por una inferencia lógica, es decir, por la capacidad mental por la cual se extrae la información de las premisas para combinarlas de una manera diferente y obtener una proposición nueva.

Para estudiar las bases neuronales que subyacen al razonamiento deductivo se han utilizado principalmente tres tipos de tareas deductivas: de razonamiento relacional, de razonamiento categórico y de razonamiento proposicional (tabla 27-4).

A partir de los resultados de diferentes trabajos de neuroimagen, se ha podido observar que el razonamiento deductivo parece estar sustentado principalmente por un sistema cerebral lateralizado en el hemisferio izquierdo. De hecho, los resultados de un metaanálisis muy reciente publicado por Prado et al. han observado que existe una activación común en todos los trabajos publicados hasta el momento, independientemente del tipo de tarea deductiva que se haya empleado, que engloba a las siguientes regiones: la circunvolución frontal media izquierda, la circunvolución frontal medial bilateral, la circunvolución precentral bilateral, la corteza parietal posterior bilateral y los ganglios basales del hemisferio izquierdo (fig. 27-16). Asimismo, estos mismos autores también han observado que este sistema cerebral que sustenta la habilidad de razonar de manera deductiva puede dividirse en varios

Tabla 27-4. Tipos de tareas deductivas

Tipo de tarea	Ejemplo
Razonamiento relacional	• Premisa 1: A está a la izquierda de B • Premisa 2: B está a la izquierda de C • Conclusión: por lo tanto, A está a la izquierda de C
Razonamiento categórico	• Premisa 1: todas las A son B • Premisa 2: todas las B son C • Conclusión: todas las A son C
Razonamiento proposicional	• Premisa 1: si hay una A, entonces hay una B • Premisa 2: hay una A • Conclusión: por lo tanto, hay una B

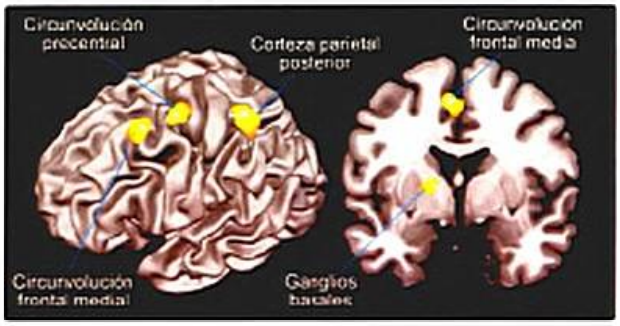


Figura 27-16. Regiones cerebrales que se activan de manera constante en los estudios de neuroimagen que evalúan razonamiento deductivo, independientemente del tipo de tarea utilizada.

subsistemas específicos para las diferentes tareas deductivas. Más concretamente, han mostrado que la corteza parietal posterior tiene una mayor implicación en tareas de razonamiento relacional; la circunvolución frontal inferior y los ganglios basales, en tareas de razonamiento categórico, y la circunvolución precentral, en tareas de razonamiento proposicional (fig. 27-17).

Los resultados de este metaanálisis van en la misma línea que los hallados por el equipo de Gazzaniga, que –trabajando con pacientes a los que se les seccionó quirúrgicamente las conexiones nerviosas entre los dos hemisferios cerebrales– observó que el hemisferio izquierdo era crítico para formar inferencias y asociaciones entre múltiples conceptos.

En cuanto al razonamiento inductivo, éste se caracteriza por llegar a una conclusión general a partir de premisas que contienen datos particulares, por ejemplo:

- Premisa 1: Pedro y María tienen tres hijas: Sofía, Paula y Valeria.
- Premisa 2: Sofía tiene los ojos azules.
- Premisa 3: Paula tiene los ojos azules.
- Premisa 4: Valeria tiene los ojos azules.
- Conclusión: las hijas de Pedro y María tienen los ojos azules.

Como puede observarse, el razonamiento inductivo parte de una información limitada, por lo cual la conclusión a la que se llega tiene cierto grado de incerteza, es decir, se considera provisional hasta que no se disponga de nueva información que la contradiga. Si Pedro y María tuvieran otra hija y sus ojos fueran azules, la conclusión seguiría siendo cierta, pero si los tuviera de otro color, ésta dejaría de ser válida.

El razonamiento inductivo se utiliza principalmente para poder llevar a cabo diferentes tipos de tareas, entre las cuales se encuentran inducir reglas y aplicarlas, calcular probabilidades, hacer analogías, seguir series, etc. Dentro del campo de estudio de las neurociencias, el tipo de tarea que más se ha utilizado hasta el momento para estudiar esta habilidad cognitiva es la de completar series numéricas; no obstante, muy recientemente se han publicado otros trabajos que han evaluado el proceso de adquirir y seguir reglas. Una de las estructuras cerebrales que parece desempeñar un papel crítico en cualquier tarea relacionada con el razonamiento inductivo es la corteza prefrontal dorsolateral, dado que la mayoría de los trabajos señalan que esta estructura se activa cuando es necesario integrar información, aplicar y mantener reglas, generar

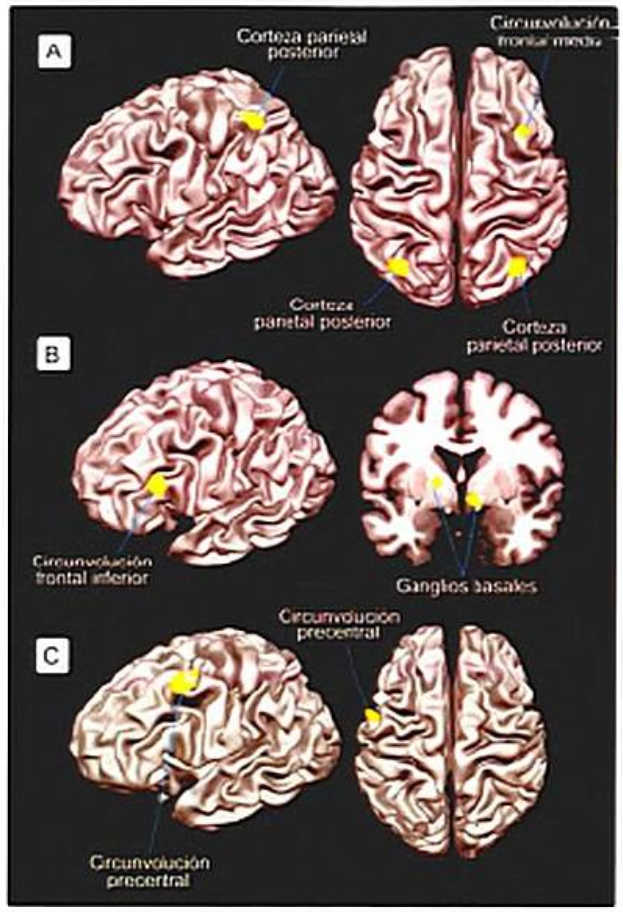


Figura 27-17. Regiones cerebrales que se muestran activas principalmente en los diferentes tipos de tareas deductivas. **A)** Tarea de razonamiento relacional. **B)** Tarea de razonamiento categórico. **C)** Tarea de razonamiento proposicional.

hipótesis y recuperar conocimientos. De hecho, estudios neuropsicológicos han puesto de manifiesto que pacientes que presentan lesiones en la corteza prefrontal presentan dificultades a la hora de llevar a cabo tareas en las que se requiera integrar múltiples informaciones, y que pacientes con daños más localizados en la corteza prefrontal dorsolateral son incapaces de generar hipótesis o nuevas reglas.

Además de la implicación de la corteza prefrontal dorsolateral, también se ha visto que ciertas regiones parietales y temporales se muestran activas ante determinadas tareas que requieren razonamiento inductivo, especialmente relacionadas con la creación y la aplicación de reglas. Por ejemplo, el equipo de Jia et al. (2011) ha llevado a cabo recientemente un trabajo con el objetivo de evaluar qué circuitos cerebrales intervienen a la hora de elaborar una regla y aplicarla. Para ello han utilizado una tarea de secuencia numérica en la que los participantes en algunos ensayos únicamente han tenido que adivinar la regla que sigue la secuencia y, en otros ensayos, adivinar la regla y dar la solución. Estos autores han encontrado que ante las dos tareas los individuos han mostrado una activación común en el hemisferio izquierdo de la región parietal y de la corteza prefrontal dorsolateral. Asimismo, ante la tarea de crear sólo la regla también han activado regiones

frontoparietales izquierdas, mientras que en la tarea de crear la regla y aplicarla han participado principalmente circuitos talamoestriados (Fig. 27-18).

Siguiendo en la misma línea, Crescentini et al. (2011) han realizado un trabajo similar al expuesto anteriormente, pero con la diferencia de que estos autores –además de observar las áreas cerebrales que se activan ante la adquisición de una regla– también han querido evaluar qué regiones participan mientras los individuos aplican reiteradamente esta regla, es decir, mientras la mantienen en el tiempo. Los resultados de este trabajo han mostrado que la corteza prefrontal dorsolateral interviene a la hora de adquirir una regla, la corteza prefrontal y la corteza parietal participan tanto a la hora de adquirir la regla como en las fases iniciales del seguimiento, y regiones temporales superiores se activan durante la fase de seguimiento.

> Dentro del campo de estudio del razonamiento, los dos tipos más estudiados son el razonamiento deductivo y el razonamiento inductivo. El razonamiento deductivo –caracterizado por llegar a una conclusión a partir de unas premisas previas– parece estar sustentado principalmente por un sistema cerebral lateralizado en el hemisferio izquierdo y constituido principalmente por la circunvolución frontal media, la circunvolución frontal medial, la circunvolución precentral y los ganglios de la base. Por su parte, en el razonamiento inductivo –caracterizado por llegar a una conclusión a partir de una información limitada– parecen desempeñar un papel importante la corteza prefrontal dorsolateral y estructuras parietotemporales.

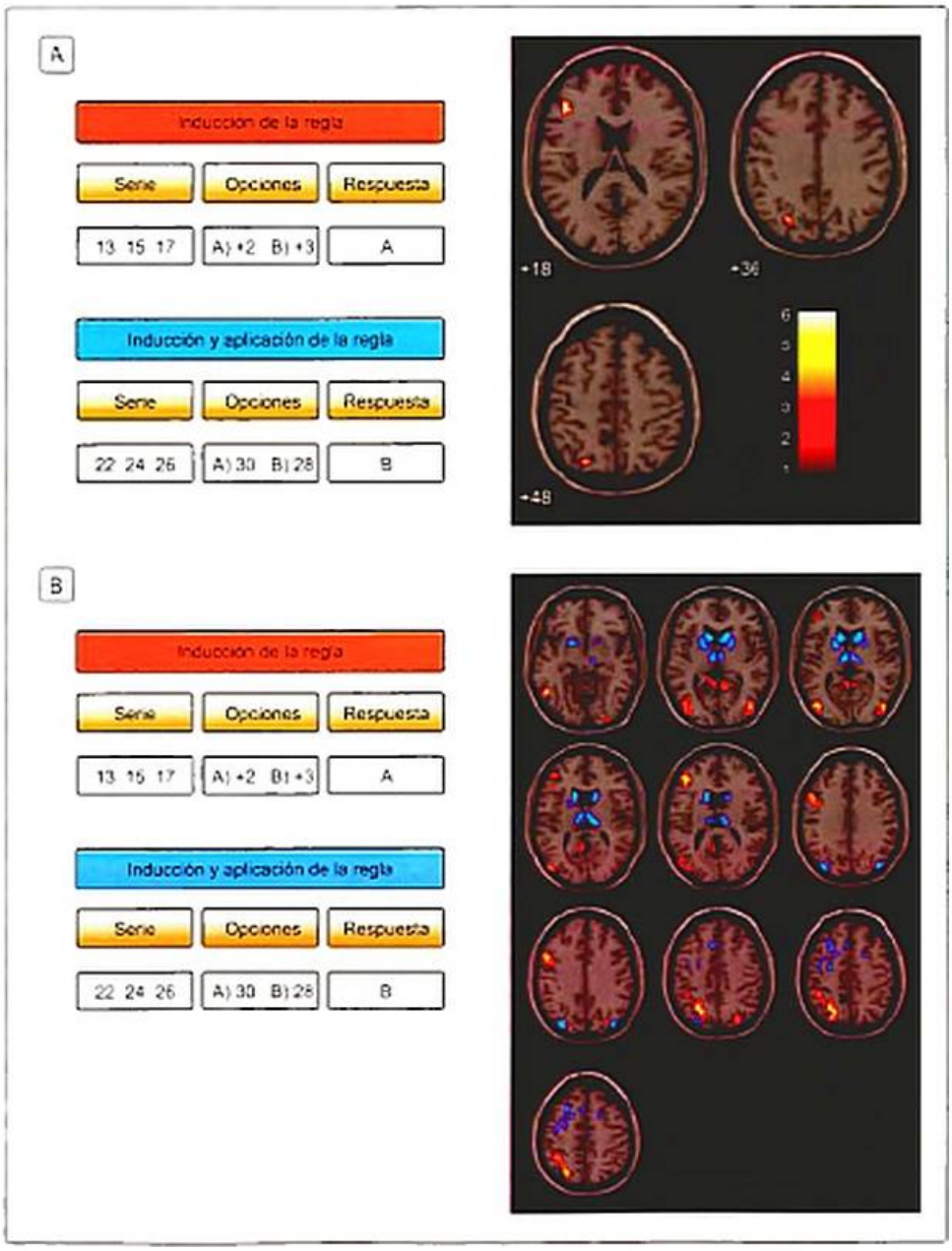


Figura 27-18. Algunos de los resultados obtenidos en el trabajo de Jia et al., 2011. **A)** Ante la ejecución de la tarea que consiste en inducir la regla que sigue la secuencia numérica y la tarea que consiste en inducir la regla y dar la solución, se muestra una activación común de la región parietal y de la corteza prefrontal dorsolateral del hemisferio izquierdo. **B)** Ante la realización específica de la tarea de inducir la regla, se muestra un patrón de activación frontoparietal (representado en tonos cálidos), mientras que ante la ejecución de la tarea específica de inducir la regla y aplicarla, se muestra un patrón de activación principalmente en estructuras talamoestriadas (representado en tonos fríos).

Resolución de problemas

Puede considerarse que alguien se encuentra delante de un problema cuando quiere o necesita conseguir un resultado o un objetivo y no dispone de los medios para alcanzarlo de manera rápida y directa o no sabe de qué manera conseguirlo. Algunas de las estrategias que más se utilizan para solucionar problemas son los conocidos algoritmos, que se corresponden con un procedimiento que ofrece una garantía de producir una respuesta, aunque no siempre son eficaces, y el método heurístico, que consiste en reglas empíricas que se han ido desarrollando a partir de la experiencia en la resolución de problemas. En cuanto a la solución de problemas por el método de los algoritmos, puede ejemplificarse por medio de la siguiente situación: imagine el lector que acaba de comprar un reproductor de CD y lo tiene que conectar al televisor. Lo primero que hace es coger el libro de instrucciones y mirar los diferentes tipos de cables que hay y dónde se tienen que conectar. Una vez que ha llevado a cabo las acciones indicadas en las instrucciones, se comprueba si el reproductor funciona. Como puede observarse, con esta estrategia se siguen pasos que están bien definidos. En cuanto a la solución de problemas por el método heurístico, se llevaría a cabo en situaciones como la siguiente: la persona está leyendo un texto y aparece una palabra que no entiende. Una de las primeras opciones que se le ocurren en ese momento es coger el diccionario y buscar su definición. A pesar de que no sabe en qué página se encuentra exactamente la palabra que busca, sí conoce la letra por la que empieza, con lo cual –sabiendo el abecedario– localiza las páginas por las que empieza la primera letra y a partir de ahí se va moviendo hacia delante y hacia atrás hasta dar con la palabra exacta. A través de esta estrategia no se siguen pasos determinados, como en el caso de los algoritmos, sino que éstos pueden variar.

Aparte de los algoritmos y de los procedimientos heurísticos, existen otros métodos por los cuales se puede llegar a solucionar un problema, por ejemplo, la creatividad y el proceso de *insight*. Desde el punto de vista neurobiológico, estos dos últimos métodos son los que más se han estudiado. Con relación a la creatividad, puede ser entendida como la habilidad de solucionar un problema de manera original y adecuada al objetivo. A pesar de que todas las personas disponen de esta capacidad, muy pocas la desarrollan de manera eficiente; no obstante, esta habilidad no es estática y puede potenciarse a través de diferentes procedimientos, como pensar en voz alta, escribir en un papel todas las ideas que surjan, utilizar analogías, etc. Actualmente existen muy pocos trabajos de neuroimagen que hayan estudiado la relación entre creatividad y solución de problemas; sin embargo, los resultados encontrados apuntan a que esta capacidad no está sustentada por un único hemisferio cerebral, sino que requiere de la integración interhemisférica y de diferentes regiones cerebrales, entre las que se encuentran la corteza prefrontal (en concreto, las áreas motoras y premotoras, la circunvolución frontal, la región dorsolateral y la corteza cingulada anterior), áreas temporoparietales, áreas visuales, el tálamo, el hipocampo, los ganglios basales y la circunvolución fusiforme.

Finalmente, con respecto al *insight*, entendido como un cambio repentino que conduce a las personas a experimentar la sensación de comprensión de un problema, también se ha observado que no existe una dominancia hemisférica que sustente esta capacidad, sino que intervienen diferentes regiones cerebrales, entre las cuales la que parece ejercer un papel más importante es la corteza cingulada anterior y, en menor medida, regiones prefrontales, especialmente regiones laterales y ventromediales, regiones temporoparietales, regiones visuales y el hipocampo.

> **A la hora de resolver un problema pueden utilizarse diferentes procedimientos para encontrar una solución. A pesar de que los métodos algorítmicos y heurísticos son los más utilizados, también puede recurrirse a otras estrategias menos formales, como la creatividad y el proceso de *insight*. Desde un punto de vista neurobiológico, estas dos últimas estrategias son las que más se han estudiado, y –a pesar de que actualmente existen pocos trabajos al respecto– los resultados parecen indicar que ambas habilidades no se encuentran lateralizadas en un determinado hemisferio cerebral, sino que requieren la integración de múltiples regiones cerebrales.**

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. Trends Cogn Sci 2005;9:159–62.

Bergé D, Carmona S, Rovira M et al. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. Acta Psychiatr Scand 2011;123:431–9.

Carmona S, Bassas N, Rovira M et al. Pediatric OCD structural brain deficits in conflict monitoring circuits, a voxel-based morphometry study. Neurosci Lett 2007;29:421:218–23.

Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. Neurosci Lett 2005;2:389:88–93.

Crescentini C, Seyed-Allaei S, De Pisapia N et al. Mechanisms of rule acquisition and rule following in inductive reasoning. J Neurosci 2011;31:7763–74.

Colvin MK, Funnell MG, Gazzaniga MS. Numerical processing in the two hemispheres: studies of a split-brain patient. Brain Cogn. 2005;57(1):43–52.

Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? Brain. 2000;123 (Pt 7):1293–326.

Goel, V. Evidence for Dual neural pathways for syllogistic reasoning. Psychologica.2003;32:301–9.

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:8174–9.

Gupta R, Koscik TR, Bechara A, Tranel D. The amygdala and decision-making. Neuropsychologia 2011;49:760–6.

Hill J, Inder T, Neil J et al. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. Proc Natl Acad Sci 2010;107: 13135–40.

Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA et al. Training-induced neuroanatomical plasticity in ADHD: a tensor-based morphometric study. Hum Brain Mapp 2011;32:1741–9.

Hoekzema E, Carmona S, Tremols V et al. Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Hum Brain Mapp 2010;31:1942-50.

Jia X, Liang P, Lu J et al. Common and dissociable neural correlates associated with component processes of inductive reasoning. Neuroimage 2011;56:2292-9.

Kennerley SW, Walton ME. Decision making and reward in frontal cortex: complementary evidence from neurophysiological and neuropsychological studies. Behav Neurosci 2011;125:297-317.

Kirk U, Downar J, Montague PR. Interoception drives increased rational decision-making in meditators playing the ultimatum game. Front Neurosci 2011;18:5-49.

López-Solà M, Pujol J, Hernández-Ribas R et al. Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology 2010;35:2295-17.

Lutsep HL, Wessinger CM, Gazzaniga MS. Cerebral and callosal organisation in a right hemisphere dominant "split brain" patient. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;59(1):50-4.

Miller EK, And Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 2001;24:167-202.

Prado J,Van Der Henst JB, Noveck IA. Recomposing a fragmented literature: how conditional and relational arguments engage different neural systems for deductive reasoning. Neuroimage 2010;51: 1213-21.

Reverberi C, Bonatti LL, Frackowiak RS et al. Large scale brain activations predict reasoning profiles. Neuroimage 2012;16;59:1752-64.

Rodríguez-Moreno D, Hirsch J. The dynamics of deductive reasoning: an fMRI investigation. Neuropsychologia 2009;47:949-61.

Rubia K, Halari R, Mohammad AM et al. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2011;70:255-62.

Simon V. La participación emocional en la toma de decisiones. Psicothema 1997;9:365-76.

Sowell ER, Thompson PM, Peterson BS et al. Mapping cortical gray matter asymmetry patterns in adolescents with heavy prenatal alcohol exposure. Neuroimage 2002;17:1807-19.

Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density. Reduction in dorsal frontal cortex: inverse relationships during postadolescent brain maturation. J Neurosci 2001;21:8819-29.

Wong SW, Xue G, Bechara A. Integrating fMRI with psychophysiological measurements in the study of decision-making. J Neurosci Psychol Econ 2011;4:85-94.

Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol 2011;106:1125-65.

Revisiones

Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 2000;10:295-307.

Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. Brain Cogn 2004; 55:30-40.

Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA, Sánchez Menéndez V. Neuroanatomía de las decisiones financieras. Neurología 2011;26:173-18.

Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. Trends Cogn Sci 2006;10:117-23.

Contreras D, Catena A, Cándido A, Perales J, Maldonado A. Funciones de la corteza prefrontal ventromedial en la toma de decisiones emocionales. IJCHP 2008;8:285-313.

Craig AD. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. Ann N Y Acad Sci 2011; 1225:72-82.

Dietrich A, Kanso R. A review of EEG, ERP, and neuroimaging studies of creativity and insight. Psychol Bull 2010;136:822-48.

Fernández-Espejo E. ¿Cómo funciona el núcleo accumbens? Rev Neurol 2000;30:845-9.

Goel V. Anatomy of deductive reasoning. Trends Cogn Sci 2007;11: 435-41.

Grabenhorst F, Rolls ET.Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. Trends Cogn Sci 2011;15:56-67.

Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat 2003;26:317-30.

Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:631-64.

Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. Nat Rev Neurosci 2005;6:691-702.

Martínez-Selva JM, Sánchez-Navarro JP, Bechara A, Román F. Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. Rev Neurol 2006;42:411-8.

Prado J, Chadha A, Booth JR. The brain network for deductive reasoning: a quantitative meta-analysis of 28 neuroimaging studies. J Cogn Neurosci 2011;23:3483-97.

Proal E, Álvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M et al; Spanish Resting State Network. [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks.] Rev Neurol 2011;52 (Suppl 1):S3-10.

Rilling JK, Sanfey AG. The neuroscience of social decision-making. Annu Rev Psychol 2011;62:23-48.

Rushworth MF, Noonan MP, Boorman ED et al. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. Neuron 2011;70: 1054-69.

Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. Trends Neurosci 2006;29:148-59.

Van Essen DC, Dierker DL. Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex. Neuron 2007;56:209-25.

Libros

Baars BJ, Gage NM. Cognition, brain and consciousness: Introduction to cognitive neuroscience. 2ª ed. Cap. 12: Goals, executive control and action. San Diego: Elsevier, 2010.

Fernández J, Pintanel M, Chamarro A. Manual de psicología del pensamiento. Bellaterra: Servicio de Publicaciones Universidad Autónoma de Barcelona, 2008.

Finger S. Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function. Oxford: Oxford University Press, 1994.

Miller B, Jeffrey L. Cummings, MD. The human frontal lobes: functions and disorders. 2 ª ed. New York: Guildford Press, 2007.

Purves D, Brannon E, Cabeza R et al. Principles of cognitive Nueroscience. Unit VIII. Principles of executive processing. Sunderland: Sinauer Associates, 2007.

Nuevas perspectivas en neurociencia cognitiva

SECCIÓN VIII

28. La conciencia: conceptos, hipótesis y observaciones clínicas y experimentales

29. Neurocomputación y modelización de procesos cognitivos

30. La difusión de los avances y las aplicaciones en neurociencia cognitiva: necesidad, reto y responsabilidad

La conciencia: conceptos, hipótesis y observaciones clínicas y experimentales

28

I. Morgado Bernal

Resumen conceptual

- ✓ La conciencia es un estado de la mente subjetivo, cualitativo y unificado, que aporta flexibilidad al comportamiento.
- ✓ Los *qualia* son las cualidades sensoriales que componen la experiencia consciente. Integran una gran cantidad de información con carácter ejecutivo.
- ✓ La conciencia parece radicar fundamentalmente en la corteza cerebral, aunque el tálamo y los sistemas subcorticales de *arousal* podrían ser necesarios pero no suficientes para generarla.
- ✓ El cerebro podría generar conciencia mediante mecanismos de resonancia, sincronización y/o integración funcional de la actividad de las neuronas de diferentes regiones corticales y subcorticales.
- ✓ El cerebro humano podría no haber evolucionado lo suficiente para entender cómo la materia objetiva se vuelve imaginación subjetiva.
- ✓ A lo largo de este capítulo se proporcionará información actualizada de los principales conceptos, hipótesis y datos clínicos y experimentales sobre la conciencia. Se describirán sucesivamente la naturaleza, las funciones y los correlatos neurales de la conciencia. Por último, se harán conjeturas sobre la capacidad del cerebro humano para entender la mente consciente *(the hard problem)*.

Objetivos de aprendizaje

- Conocer la naturaleza y las funciones de la conciencia.
- Describir las características principales de la experiencia consciente.
- Reconocer los *qualia* como concepto integrador de los múltiples contenidos de la experiencia consciente.
- Relacionar la información que proporcionan los *qualia* con las funciones ejecutivas de la mente humana.
- Distinguir entre los mecanismos neuronales que hacen posible la conciencia *(soft problem)* y la emergencia de la imaginación subjetiva *(hard problem)*.
- Analizar la implicación cortical, talámica y de otras estructuras subcorticales en la génesis de la conciencia *(soft problem)*.
- Conocer la teoría de la integración funcional de información en la corteza cerebral de Tononi *(hard problem)*.
- Cuestionar la capacidad del cerebro humano para entender la mente consciente.

> «Pero, llegado a cierto término de crecer y de oír, me saltó de repente un tan extraordinario ímpetu de conocimiento, un tan grande golpe de luz y de advertencia, que revolviendo sobre mí comencé a reconocerme haciendo una y otra reflexión sobre mi propio ser: ¿Qué es esto, decía, soy o no soy? Pero pues vivo, pues conozco y advierto, ser tengo. Mas, si soy, ¿quién soy yo? ¿Quién me ha dado este ser y para qué me lo ha dado?»
>
> BALTASAR GRACIÁN, *El criticón*

PERCEPCIÓN CONSCIENTE

La mente, una entidad compleja y en cierto modo misteriosa, es lo más familiar y propio que tiene el ser humano, aquello con lo que cada uno de nosotros más se identifica. Funciona de tal modo, que si uno abre los ojos en un día soleado siente que todo el paisaje que contempla está lleno de luz. Igualmente, el olor del desayuno matinal parece que está ahí fuera, saliendo de la taza de café caliente. Pero lo cierto es que esa luz y ese olor solo existen en la mente, pues constituyen el modo en que el cerebro hace que uno perciba las diferentes formas de energía que circundan por el entorno. Fuera de uno no hay luz, sólo energía electromagnética, ni olor, sólo partículas volátiles. Es decir, como se ha descrito en el capítulo 10, el cerebro crea la mente y hace que la persona perciba lo que ocurre fuera y dentro de su cuerpo de un modo especial y fascinante que no tiene por qué coincidir con la realidad misma.

Ese modo especial no es otra cosa que la percepción consciente, y sus contenidos, un fenómeno que, además de dar sentido a la vida humana, aporta flexibilidad al comportamiento y convierte a las personas en seres verdaderamente inteligentes.

NATURALEZA Y FUNCIÓN DE LA CONCIENCIA

La consciencia es el estado de la mente que permite que nos demos cuenta de las cosas que pasan, aquello que se pierde cuando dormimos o nos anestesian. Muchos procesos mentales tienen lugar de modo automático e inconsciente, pero la mayoría de ellos, como las percepciones, las emociones o la memoria, tienen también lugar de manera consciente. Además de un estado subjetivo y cualitativo, es decir, muy especial, la conciencia es un estado unificado, pues aunque la integran múltiples componentes o microconciencias (de color, forma, sonido, movimiento, olor, etc.), se presenta siempre como un todo integrado, de tal modo que la persona es consciente o no lo es, pero nunca, salvo en casos excepcionales, tiene la impresión de tener más de una conciencia al mismo tiempo. La conciencia tiene mucho de ilusoria, pues aunque el cerebro procesa los diferentes tipos de estímulos sensoriales y sus cambios a diferente velocidad y ese procesamiento precede en milisegundos a su percepción consciente, esta última, lejos de resultar fragmentada, es normalmente coherente y continuada. En una secuencia visual, por ejemplo, aunque la percepción de los cambios en color precede en unos 75 ms a la percepción de los cambios en movimiento, la persona no nota esa diferencia y el conjunto es percibido de forma única e integrada.

> La conciencia es un estado de la mente unificado, subjetivo y cualitativo.

Para estar conscientes no es necesario ser especialmente estimulado ni forzar el pensamiento. La conciencia se impone a la persona, ya que ésta no posee ningún dispositivo para activarla o desactivarla voluntariamente, como se hace con la visión abriendo o cerrando los ojos, y aunque es cierto que la atención, voluntaria o no, está muy relacionada con la conciencia y puede influir en ella, atención y conciencia no son la misma cosa, pues es posible ser conscientes sin prestar atención a nada particular, como cuando uno descansa relajado con los ojos cerrados, o atender y estar pendientes de cosas sin necesidad de ser conscientes de ellas, como cuando uno conduce atendiendo automáticamente a la carretera mientras piensa en lo que hará al llegar al destino. Aunque comparten estructuras y mecanismos neurales, atención y conciencia son procesos cerebrales distintos y en cierto modo opuestos, pues mientras que la atención selecciona y dirige la conciencia específicamente hacia las regiones corticales que procesan contenidos particulares (v. cap. 15), la conciencia hace que un contenido particular active amplias regiones corticales, en el modo que se abordará más adelante. Es también importante tener en cuenta que la conciencia no es información directa sobre el procesamiento mental de información que tiene lugar en el cerebro, el cual ocurre de forma totalmente inconsciente. Lo que la conciencia aporta a su modo es el resultado, el producto final de ese procesamiento, igual que lo que se ve en la pantalla de un televisor es una forma de presentar el resultado final de las complejas computaciones y del tratamiento de la información que tienen lugar en sus circuitos electrónicos. Es normal, por lo tanto, como muestran algunos experimentos electrofisiológicos, que el procesamiento de información en el cerebro pueda preceder a la propia conciencia, aunque sea sólo en pocos milisegundos, del mismo modo que es normal que la electricidad pase por el cable antes de que se encienda la bombilla.

> Atención y conciencia son procesos cerebrales distintos.

Una forma muy especial de conciencia es la autoconciencia o metaconciencia, es decir, ser consciente de que se es consciente y poder reflexionar sobre la propia mente y los propios pensamientos. La autoconciencia permite, por ejemplo, que una persona que siente dolor pueda estar preocupada por ese dolor y sus causas o consecuencias. Aunque algún grado de conciencia pudo estar ya presente hace unos 350 millones de años en los vertebrados primitivos tetrápodos (amniotas), la autoconciencia no parece posible en ningún animal infrahumano, pues nadie imagina ni siquiera al astuto cuervo o al inteligente perro reflexionando sobre su propia mente y sus propios pensamientos. Hay quien cree, no obstante, que animales como los chimpancés, los delfines o incluso los elefantes, al existir ciertas pruebas de que podrían reconocerse a sí mismos en un espejo, tienen capacidad de autoconciencia, cosa que no ha podido todavía demostrarse de un modo plenamente convincente.

Un aspecto crítico de la autoconciencia es el sentido de estar localizado dentro del propio cuerpo, pues cada persona se siente ubicada en los límites físicos de éste (v. Recuadro 28-1). Ahora se sabe que ese sentido depende de la combinación consciente de las propias percepciones sensoriales, las visuales y somáticas, especialmente. Determinadas drogas, las apoplejías o las convulsiones resultantes de algunas enfermedades pueden alterar ese sentido y crear en los individuos percepciones extracorpóreas, es decir, el sentimiento de estar ubicado fuera de su propio cuerpo y contemplarlo desde la perspectiva que lo haría otra persona. Esto ha sido recientemente demostrado en experimentos de laboratorio incluso con individuos sanos, sin drogas, mediante instrumentos ópticos que permiten que el sujeto visualice imágenes distantes de él mismo tomadas con cámaras de vídeo al tiempo que se tocan simultáneamente partes de su cuerpo y las homólogas del cuerpo virtual que está viendo a través de los oculares. En esas circunstancias el individuo se percibe a sí mismo en la distancia, más allá de donde realmente está su cuerpo. Podría afirmarse que vive sin vivir en él.

La conciencia dota a los seres humanos de una extraordinaria capacidad para interpretar el mundo y responder a él, hecho que se entiende bien cuando se considera que la alternativa a la mente consciente sería un individuo robotizado, dotado de una gran cantidad de mecanismos automáticos inconscientes (es decir, un zombi) para responder a cada una de las diferentes situaciones que tuviera que afrontar a lo largo de su vida. Pero aun así, ese individuo no tendría toda la capacidad de un ser consciente para interpretar el mundo y res-

Recuadro 28-1. Ilusión de la mano de goma (autor: Diego Redolar Ripoll)

Cuando una persona mira sus manos, siente que forman parte de su propio cuerpo. ¿Cómo es capaz de distinguir su cuerpo del resto de los objetos que lo rodean y de sentirlo como algo perteneciente a sí mismo? Este problema ha llamado la atención durante años de filósofos y psicólogos y recientemente ha interesado también a los neurocientíficos. En 2004, H. Henrik Ehrsson, Charles Spence y Richard E. Passingham publicaron en la revista *Science* un trabajo en el que analizaron las bases neurales del sentimiento de pertenencia de los brazos como un aspecto fundamental de la autoconciencia a través de una ilusión perceptiva denominada *la ilusión de la mano de goma* [v. Material web. Contenido complementario. La ilusión de la mano de goma]. Estos investigadores situaban a los participantes en el estudio con su mano izquierda fuera de su vista y en su lugar veían una mano de goma (Fig. 28-1 A). Después, los investigadores tocaban simultáneamente con un pincel ambas manos, la izquierda, que no veían, y la de goma, que sí veían. Los individuos sentían entonces como propia la mano de goma, pero sólo si las pinceladas se producían sincrónicamente y en la misma dirección en ambas manos (Fig. 28-1 B). Tal era la ilusión, que si se les pedía que señalasen con la mano derecha su mano izquierda, tendían a señalar la mano de goma en lugar de señalar su propia mano. Se utilizó resonancia magnética funcional para medir la actividad cerebral de los participantes en el estudio mientras sentían la ilusión perceptiva. Se comprobó que la actividad neural de la corteza premotora (Fig. 28-2 A) reflejaba el sentimiento de pertenencia de la mano, dado que si los movimientos del pincel eran sincrónicos y se daban en la misma dirección (y, por lo tanto, el individuo sentía la mano de goma como si fuera propia), se activaba esta región cerebral. Los investigadores concluyeron que la integración multisensorial en la corteza premotora proporciona un mecanismo para la autoatribución corporal. Sugirieron además que la actividad de la corteza parietal (fundamentalmente, la pared medial del surco intraparietal) podía reflejar la sincronía o congruencia entre los estímulos visual y táctil, transmitiéndola a la corteza premotora para generar la sensación de que la mano de goma pertenece al propio cuerpo. En línea con esta hipótesis, se ha podido comprobar que esa región de la corteza parietal se encuentra conectada con los sistemas visual, somatosensorial y con las áreas premotoras, y que sus neuronas integran información propioceptiva, visual y táctil de la mano. Asimismo, algunos pacientes con lesiones parietales muestran incapacidad de reconocer sus manos como parte integrante de su cuerpo.

En 2007, Ehrsson et al. publicaron otro trabajo en el que mostraron que el ademán de pinchar la mano de goma con una aguja afilada (Fig. 28-1 C) evocaba una respuesta de miedo (reacciones corporales neuroendocrinas) y actividad en regiones cerebrales relacionadas con la retirada de la mano, la anticipación del dolor y la ansiedad (corteza cingulada anterior e ínsula). Es decir, esta vez, cuando los participantes del estudio empezaron a sentir la mano de goma como parte de su propio cuerpo, mostraron las mismas respuestas emocionales y de defensa que habrían tenido si su mano real hubiera estado amenazada. Cuando la mano de goma estaba a punto de ser pinchada se observó un aumento de la actividad en áreas mediales de la corteza motora, particularmente las áreas motoras suplementaria (Fig. 28-2 B) y presuplementaria. En otros estudios se ha observado que la estimulación eléctrica del área motora suplementaria genera en las personas la necesidad de mover su brazo. Asimismo, se ha podido comprobar que estas regiones motoras también se activan cuando las personas experimentan o anticipan la llegada de un estímulo doloroso, lo que sugiere que probablemente esta actividad motora se encuentre relacionada con el impulso de quitar la mano o con la propia respuesta motora de retirada del miembro cuando es expuesto a un estímulo amenazante. En definitiva, puede afirmarse que la experiencia de que el cuerpo forma parte de uno mismo es un aspecto fundamental de la autoconciencia. La *ilusión de la mano de goma* se asocia con la actividad de áreas multisensoriales y con la integración de la información propioceptiva, visual, táctil e interoceptiva.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Botvinick M, Cohen J. Rubber hands 'feel' touch that eyes see. Nature 1998;391:756.

Ehrsson HH, Spence C, Passingham RE. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. Science 2004;305:875-7.

Ehrsson HH, Wiech K, Weiskopf N et al. Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:9828-33.

Kalckert A, Ehrsson HH. Moving a rubber hand that feels like your own: a dissociation of ownership and agency. Front Hum Neurosci 2012;6:40.

ponder flexiblemente a sus novedades e incertezas. A continuación se analizará por qué.

Cada experiencia consciente, sea simple o compleja, tiene una determinada característica, un modo particular de ser percibida, diferente a cualquier otra (v. cap. 9). No es lo mismo percibir la rojez del rojo que el picante del picor, lo doloroso del dolor que la emoción de un premio, el sabor de una comida que el malestar de la envidia, sentir que uno es una persona física que estar enamorado, vivir la realidad presente que recordarla más tarde, etc. Hasta un águila o un cocodrilo, como cualquier otro animal con capacidad de conciencia, deben tener una percepción particular de ser lo que son y no otra cosa. ¿Cómo será sentirse león? ¿Será muy diferente a sentirse persona? Pues bien, a esos contenidos o cualidades subjetivas de cada una de las múltiples experiencias conscientes es a lo que los filósofos llaman *qualia* (*quale*, en singular) y su importancia radica en que sirven para integrar una gran cantidad de información en una única percepción instantánea. El *quale* o percepción particular que produce, por ejemplo, la imagen de una determinada persona, es una forma sintética e inmediata de informar a uno, sin tener que pensar o razonar sobre ello, de todo lo que uno sabe sobre esa persona en particular y sobre las personas en general, además de informar también todo lo que no es esa persona (p. ej., otra persona, un animal o un objeto). Esa integración de información que proporcionan los *qualia* es muy útil para tomar decisiones o actuar en consecuencia sin tener que perder tiempo en analizar en detalle o profundidad la situación percibida (v. cap. 27).

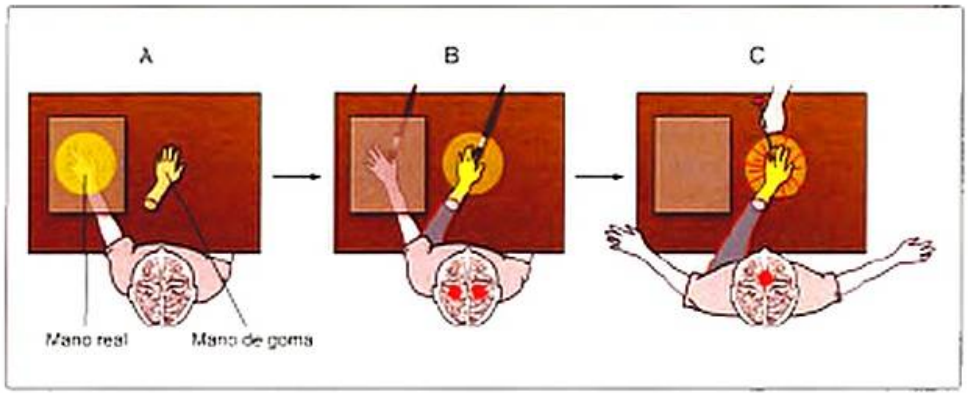


Figura 28-1. Ilusión de la mano de goma. **A)** La mano de goma se encuentra encima de una mesa a la vista de la persona, mientras que la mano real se encuentra oculta debajo de un panel de madera. En la secuencia se puede observar como se toca sincrónicamente y en la misma dirección con un pincel la mano de una persona y una mano de goma. **B)** Los investigadores tocan simultáneamente con un pincel ambas manos, la izquierda –que no ven– y la de goma, que sí ven. Poco a poco, a medida que se van siguiendo los toques, la persona va sintiendo la mano de goma como si fuera su propia mano; es lo que se conoce como la *ilusión de la mano de goma*. **C)** Si, además, el investigador pincha la mano de goma con un alfiler, los participantes del estudio tienen la sensación de que van a ser pinchados y reaccionan retirando la mano de la mesa.

Como afirma el profesor Christof Koch, del *California Institut of Technology*, la conciencia es un resumen de la realidad con carácter ejecutivo. Es decir, gracias a la gran cantidad de información implícita que proporcionan los *qualia*, los seres humanos tienen una extraordinaria flexibilidad para comportarse del modo más conveniente en cada circunstancia, algo de lo que carecen los robots y otros automatismos reflejos.

> La conciencia dota a los seres humanos de una extraordinaria capacidad para interpretar el mundo y responder a él.

CÓMO EL CEREBRO GENERA LA CONCIENCIA *(THE SOFT PROBLEM)*

Al investigar en este capítulo la naturaleza de la conciencia, el principal objetivo es conocer sus correlatos y causas cerebrales, es decir, las estructuras y dinámica cerebrales que la hacen posible. Se comenzará planteando el siguiente interrogante: ¿la conciencia emerge de la actividad global del cerebro, de alguna estructura particular de éste o de determinados circuitos neurales? Algo que parece descartado por falta de pruebas es que la conciencia pueda radicar en el nivel subatómico, es decir, en las partículas que integran los átomos y moléculas de las neuronas. Los experimentos consistentes en desactivar un hemisferio cerebral mediante la inyección de una sustancia anestésica en la arteria carótida del mismo lado (Test de Wada), así como las observaciones clínicas en individuos callosostomizados, muestran que cada hemisferio por separado puede mantener su propio grado de conciencia y originar incluso comportamientos incompatibles entre ambas mitades del cuerpo (v. Material web. Contenido complementario. Test de Wada). Ya en cada hemisferio, llama la atención que la corteza prefrontal –que, como se ha visto con profusión en el capítulo 27, es la parte más evolucionada del cerebro, relacionada estrechamente con la capacidad de razonar, planificar el futuro y tomar decisiones– no parece necesaria para la conciencia, pues los individuos que han sufrido traumatismos o accidentes que han dañado esa parte de sus cerebros pueden seguir siendo conscientes aunque tengan alterada su capacidad de razonamiento (Fig. 28-3).

El tálamo y sus abundantes proyecciones nerviosas bidireccionales con la corteza cerebral son la única parte del cerebro que no puede dañarse gravemente sin que se pierda la conciencia. Las lesiones y las manipulaciones electrofisiológicas y farmacológicas de los núcleos talámicos, particularmente de los intralaminares, alteran los estados de conciencia (Fig. 28-4). Al tálamo se lo ha denominado «el umbral de la conciencia», sugiriendo que hasta que la información procedente de los órganos de los sentidos no llega él, no empieza a hacerse consciente. Sin embargo, se ha observado que cuando se

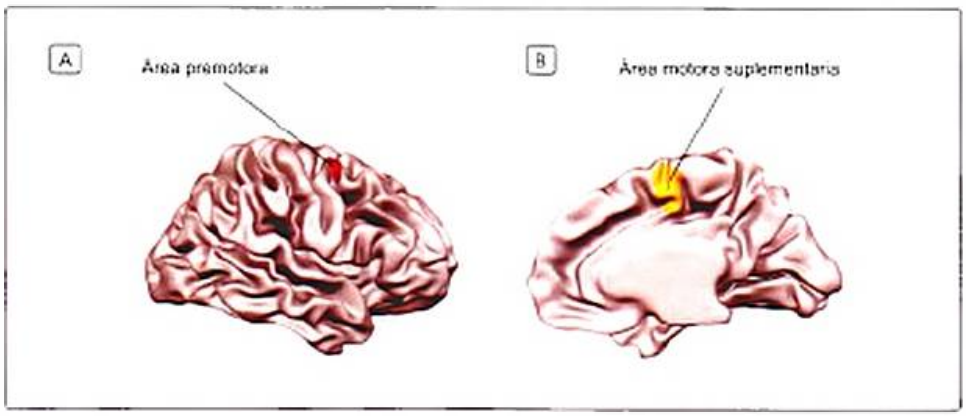


Figura 28-2. Localización del área premotora **(A)** y del área motora suplementaria **(B)**.

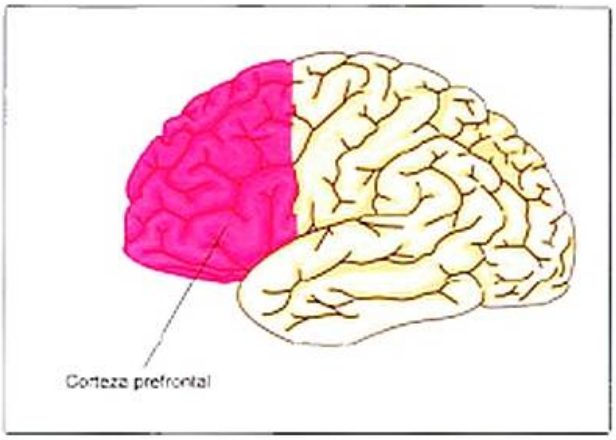


Figura 28-3. Localización de la corteza prefrontal en el cerebro humano.

anestesia a un individuo la corteza cerebral se desactiva antes que el tálamo, el cual puede seguir activo hasta 10 minutos después de que el individuo ya esté totalmente inconsciente. Esta y otras observaciones clínicas y experimentales sugieren que la actividad del tálamo podría ser necesaria pero no suficiente para la conciencia, la que parece depender más de la corteza cerebral. Efectivamente, las abundantes conexiones *feedback* de las neuronas de la corteza cerebral han permitido sugerir que el estado consciente podría depender de actividad sostenida y recurrente (reverberante, reentrante, recursiva) desde las áreas superiores de procesamiento de información en la corteza cerebral a las áreas inferiores, sin excluir al propio tálamo. De ese modo, una percepción no se haría consciente hasta que el resultado de su procesamiento en determinadas estructuras superiores no produjese una actividad *feedback* hacia las estructuras inferiores que lo originaron, cerrando así una especie de bucle funcional. Esta hipótesis, aunque no explica algunas características importantes de la conciencia, como su unicidad, se ha visto apoyada por los resultados de experimentos electrofisiológicos con monos que muestran que –cuando el animal no es consciente de una imagen que se presenta muy brevemente ante sus ojos– la información neuronal de esa imagen, aunque puede alcanzar en algún grado las áreas superiores de procesamiento visual (corteza inferotemporal), no tiene capacidad para producir otra información recurrente hacia las áreas inferiores de dicha modalidad sensorial (corteza estriada), cosa que sí ocurre cuando la misma imagen se presenta durante más tiempo y el mono es consciente de ella (Fig. 28-5). Parte de este planteamiento es también sostenido por la llamada *teoría dinámica de la conciencia de Edelman*.

> Diferentes observaciones clínicas y experimentales sugieren que la actividad del tálamo podría ser necesaria pero no suficiente para la conciencia, la que podría depender más de la corteza cerebral.

Para resolver el problema de la unidad de la percepción consciente y/o el denominado *binding* o ligamiento perceptivo, se han propuesto dos hipótesis. Una de ellas plantea que los resultados del procesamiento neuronal de las diferentes características o atributos de una experiencia consciente (color, forma, sonido, movimiento, etc.) que se lleva a cabo en diferentes áreas corticales podrían reunirse en un lugar final común capaz de integrar toda la información recibida. Sin

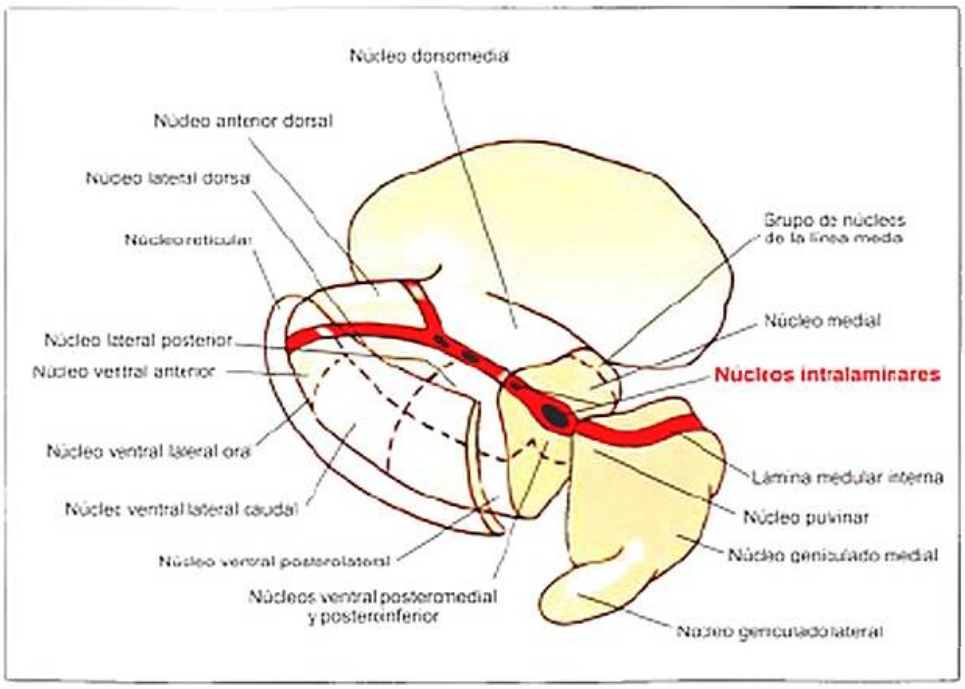


Figura 28-4. Tálamo. Como se vio en el capítulo 3, el tálamo se encuentra compuesto por diferentes núcleos que pueden distinguirse por su localización topográfica dentro del propio tálamo y por sus patrones de conexión. Con respecto a los núcleos de proyección difusa, un aspecto que se ha de de tener presente es que se trata de núcleos cuya conectividad no está restringida a áreas concretas de la corteza cerebral, sino que forman un amplio despliegue de conexiones. Entre estos núcleos destaca el núcleo reticular talámico, ya que desempeña una función sobre el control de la actividad general que se produce en la corteza, y los núcleos intralaminares y de la línea media, que permiten la convergencia en el tálamo de la información procedente de distintas zonas encefálicas y de la médula espinal, para distribuirla a amplias regiones corticales. Se ha podido comprobar que este sistema de núcleos establece también patrones de conexión con los núcleos de relevo talámicos y con diferentes regiones subcorticales.

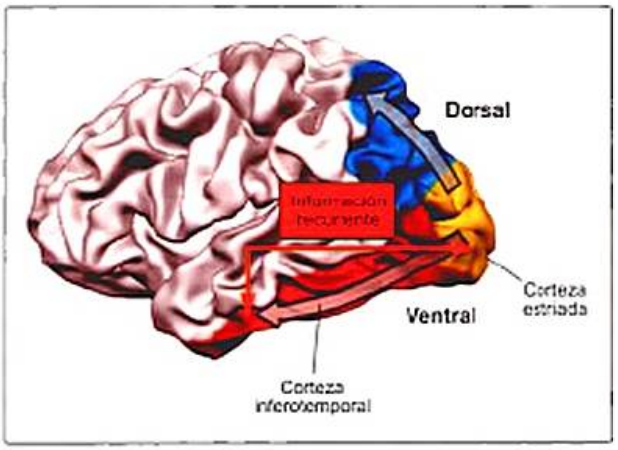


Figura 28-5. Representación de las corrientes dorsal y ventral del sistema visual en el cerebro humano. En la imagen se puede observar la localización de la corteza inferotemporal y de la corteza estriada. De la corteza visual primaria (corteza estriada) se envía la información a la corteza visual de asociación (la corteza extraestriada). Ésta contiene varias regiones, cada una de las cuales está especializada para procesar la información visual relacionada con una característica (color, movimiento, profundidad, etc.) y presenta uno o varios mapas independientes del campo visual. A partir de una región de la corteza extraestriada (V2), la corteza visual de asociación se divide en dos corrientes o vías: la corriente dorsal y la corriente ventral. Tal como hemos visto en el capítulo 10, la corriente dorsal termina en la corteza parietal posterior y se encarga fundamentalmente de la percepción de la localización espacial, mientras que la corriente ventral termina en la corteza temporal inferior o inferotemporal y se encarga sobre todo de la percepción de la forma. Trabajos electrofisiológicos han mostrado que si se presenta una imagen visual durante un espacio muy breve de tiempo, aunque pueda llegar a la corteza inferotemporal, no presenta la capacidad para producir otra información recurrente hacia las áreas inferiores de la misma (corteza estriada o V1), de forma que no se es consciente de la imagen.

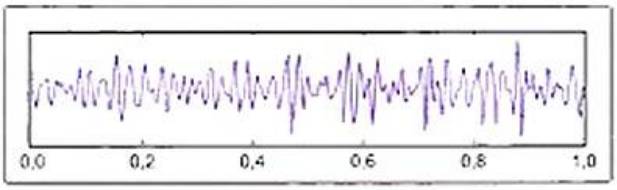


Figura 28-6. Representación de una muestra de 1 segundo de duración de un registro electroencefalográfico adquirido en la posición Oz. La señal se encuentra filtrada para representar únicamente las ondas gamma.

embargo, nunca se ha podido hallar tal lugar en el cerebro, por lo que se ha sugerido que la unidad perceptiva podría lograrse no reuniendo sino sincronizando con precisión la actividad de las neuronas de diferentes áreas de la corteza cerebral. La metáfora para explicarlo podría ser una orquesta sinfónica. Cuando los músicos se preparan para una actuación afinando cada uno de ellos sus instrumentos por separado, lo que se oye son sonidos diferenciados y dispersos, sin armonía, como formando parte de melodías múltiples. Pero cuando los diferentes instrumentos suenan de manera sincronizada siguiendo la partitura y bajo la batuta del director, lo que se percibe es una única y armoniosa melodía. De modo semejante, la actividad de las neuronas de las diferentes regiones corticales que procesan diferentes características de los estímulos podría originar una percepción consciente unificada (*binding* perceptivo) cuando resulta sincronizada mediante descargas rítmicas en el intervalo de frecuencias gamma del electroencefalograma (EEG) (30-70 Hz) (Fig. 28-6). Esta hipótesis encuentra apoyos en los resultados de experimentos con seres humanos que comparan los correlatos neurales de palabras consciente e inconscientemente percibidas. En uno de ellos, la actividad gamma inducida en un alto número de regiones de la corteza cerebral por la presentación de estímulos conscientemente percibidos mostró un ajuste preciso de fase intrahemisferios y entre hemisferios cerebrales durante unos 100 ms. Otros trabajos con animales muestran que la sincronización cortical en el intervalo de frecuencias gamma puede ser activada estimulando la formación reticular del mesencéfalo y facilitada por la atención. En la misma línea de pensamiento, el neurólogo colombiano Rodolfo Llinás et al. han propuesto que la conciencia podría estar determinada por actividad sincronizada o resonante no tanto en la propia corteza como en el sistema talamocortical y en un intervalo de frecuencias próximo a los 40 Hz. Esta hipótesis es avalada por los resultados de registros de magnetoencefalografía que muestran oscilaciones talamocorticales en dicha frecuencia tanto en situaciones de vigilia consciente como durante el sueño REM (de movimientos oculares rápidos), en seres humanos. Sin embargo, no está del todo claro que la sincronía en el intervalo gamma se desvanezca durante el sueño no paradójico o en individuos anestesiados o mientras sufren convulsiones, pues es posible que pueda haber sincronía sin conciencia, aunque quizá no conciencia sin sincronía. Quedan, por lo tanto, importantes dudas sobre el papel de la sincronía en la conciencia.

> Rodolfo Llinás et al. han propuesto que la conciencia podría estar determinada por actividad sincronizada en el sistema talamocortical, en un intervalo de frecuencias próximo a los 40 Hz.

Giulio Tononi, de la universidad de Wisconsin (EE.UU.), uno de los investigadores que más ha trabajado en el tema, tiene una idea diferente, aunque quizá complementaria a la de la sincronía. El y Christof Koch proponen que la clave de la conciencia podría radicar en la integración funcional de la actividad de los diferentes módulos o circuitos neuronales de la corteza especializados en procesar características o tipos de información, los cuales, como se sabe, no son necesariamente fijos ni adyacentes en la corteza cerebral, pudiendo cambiar en composición con la experiencia y con el tiempo, pues son plásticos. La conciencia, de ese modo, sería información integrada y podría basarse en un aumento de la conectividad entre las neuronas de los complejos e interactivos circuitos corticales del cerebro de los mamíferos, para lo que podría ser necesaria la influencia del tálamo, particularmente de las neuronas de sus núcleos intralaminares, y también de las neuronas que proyectan a la corteza cerebral desde diferentes núcleos del tronco del encéfalo y son responsables de los diferentes estados de sueño y vigilia (*sistemas de arousal cortical*).

Tales influencias serían necesarias para la reducción de los umbrales de activación de las neuronas de la corteza cerebral, que permitiría aumentar su conectividad e integración haciendo posible el estado consciente. Serían, por lo tanto, condición necesaria, aunque no suficiente, para dicha reducción. En ese sentido, la actividad de las neuronas colinérgicas que proyectan desde el tronco del encéfalo al tálamo o de las que proyectan también al tálamo y a amplias regiones corticales desde el núcleo basal de Meynert (Fig. 28-7) podrían ser especialmente críticas como permisivas de la conciencia. Más aun, a su vez las neuronas de los núcleos intralaminares del tálamo pueden disparar a altas frecuencias y facilitar con ello la coherencia oscilatoria que haría posible la interacción entre muchas y amplias regiones corticales. Quizá por eso un paciente que llevaba 6 años en estado vegetativo de mínima conciencia pudo recuperar parte de su capacidad de respuesta conductual cuando se estimuló eléctrica y bilateralmente su tálamo en el quirófano. Como consecuencia, todo parece indicar que sin la influencia de las proyecciones troncoencefálicas y diencefálicas a la corteza, aunque podría haber activación cortical (*arousal*), no sería posible la integración de esa actividad ni, por lo tanto, el estado consciente.

En la propia corteza se ha sugerido que las grandes neuronas en forma de huso de las capas piramidales de regiones como la ínsula anterior o la corteza cingulada anterior podrían ser la base para la rápida interconexión funcional entre esas dos diferentes regiones (v. cap. 25), haciendo de ese modo posible la integración entre momentos emocionales (ínsula anterior) y conductuales (corteza cingulada anterior), del mismo modo que las áreas somáticas se asocian a las motoras para conseguir destreza manual cuando se toca un instrumento. Es interesante constatar que, como señala Craig, ese mismo tipo de células sólo se observa, además de en los seres humanos, en las pocas especies de animales anteriormente mencionadas, como bonobos, delfines o elefantes, que podrían tener un cierto grado de autoconciencia al ser capaz de reconocerse a sí mismos en un espejo (v. Recuadro 28-2). Craig señala igualmente la posibilidad de que la ínsula anterior sea una corteza relevante para la conciencia, pues –además de poseer dichas neuronas– es especialmente activada por toda clase de estímulos capaces de producirla.

La metáfora para la teoría de la integración funcional de Tononi sería un poliedro cuyos numerosos lados representan los diferentes módulos funcionales que son integrados, cada uno de ellos relacionado con una determinada información consciente (Fig. 28-9). La rotación del poliedro para caer o des-

Recuadro 28-2. Etología cognitiva y el estudio de la conciencia

La etología cognitiva es el estudio de la cognición animal basado en la percepción, el aprendizaje, la memoria y la toma de decisiones. Así, los etólogos cognitivos tratan aspectos básicos como la formación de conceptos de objeto y conceptos abstractos y la utilización de la información obtenida en un contexto para la creación de una categoría, o la extracción de un principio general como solución de problemas en otro contexto (inteligencia); el aprendizaje del lenguaje; la memoria y la percepción; así como los procesos cognitivos complejos, como la intencionalidad, la planificación, la teoría de la mente, el autorreconocimiento y la posibilidad de la autoconciencia en los animales (Fig. 28-8). Esta disciplina fue introducida por Donald R. Griffin en 1976 y en las últimas dos décadas ha adquirido un notable prestigio. Este mismo autor publicó en 1981 el libro titulado *La cuestión de la conciencia animal*. En este libro echó un pulso a la tradición dominante de no emplear etiquetas psicológicas explícitas para describir los procesos cognitivos de los animales. Además de la conciencia, argumentó que no existía ninguna razón válida para que los científicos no estudiaran cosas como intenciones, sentimientos y pensamientos, por nombrar algunas de ellas.

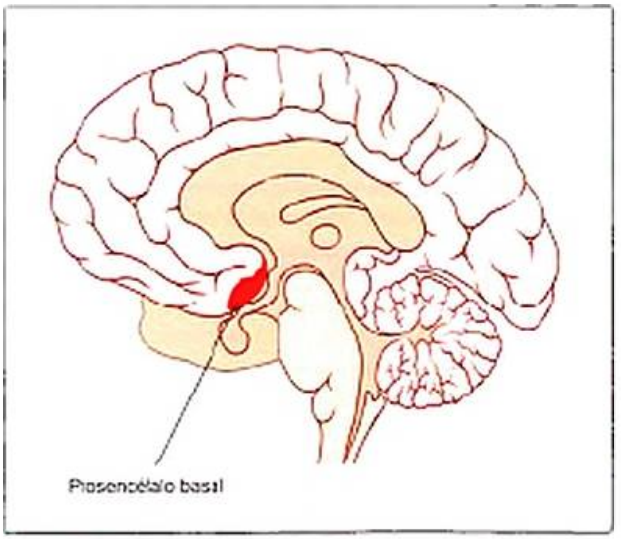


Figura 28-7. Representación del prosencéfalo basal. El núcleo basal de Meynert, o núcleo basal magnocelular, está constituido por un grupo de neuronas localizadas en la sustancia innominada del prosencéfalo basal. Este núcleo presenta amplia proyecciones colinérgicas al tálamo y a la corteza.

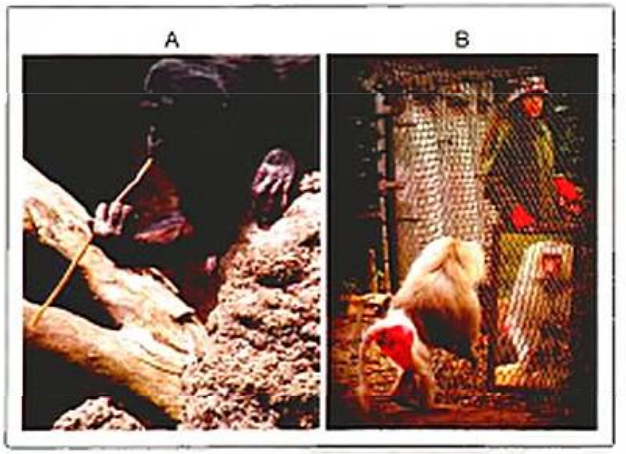


Figura 28-8. **A)** Bonobo cogiendo termitas. Los bonobos son capaces de pasar con éxito la prueba de reconocimiento del espejo para la autoconciencia desarrollado por Gordon Gallup en 1970, basándose en observaciones realizadas por el propio Charles Darwin. **B)** Babuino llevando a cabo la prueba del espejo.

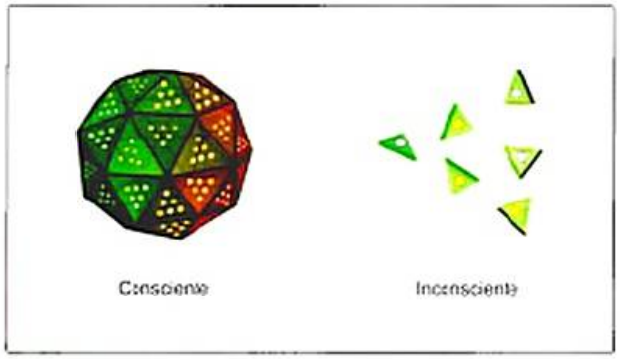


Figura 28-9. Poliedro que representa la integración funcional de los módulos corticales que haría posible la conciencia. Su desintegración llevaría al estado inconsciente.

cansar sobre cualquiera de sus lados sería el equivalente a la manifestación del contenido de la conciencia representado en ese particular lado o en combinaciones de ellos. Cambiar de pensamiento consciente equivaldría entonces a ir girando el poliedro: la facilidad y la rapidez de giro del poliedro se corresponderían con la facilidad y la rapidez con que puede cambiar de momento a momento el contenido de la conciencia. Pero el estado consciente sólo sería posible en la medida en que los módulos permaneciesen funcionalmente integrados merced a la conectividad entre sus diferentes neuronas. La desintegración del poliedro, es decir, la separación o desconexión entre los lados sería equivalente a la desintegración funcional de los módulos, lo que llevaría a la pérdida de la conciencia. Asimismo, cualquier causa (convulsiones, fármacos, drogas, etc.) que bloquease o desestabilizase la actividad normal del cerebro o de alguna de sus regiones podría reducir la información disponible (el número de módulos) para ser integrada y, con ello, el grado de conciencia posible en tales circunstancias. En ratas y también en seres humanos se ha observado que durante el sueño, quizá por la desactivación de los sistemas de *arousal* del tronco del encéfalo, y también cuando los sujetos son anestesiados, las neuronas de la corteza cerebral y del tálamo alteran su funcionamiento, dificultando la integración de la actividad neural que haría posible la conciencia.

La teoría de la integración es heurística en la medida en que no sólo explica el carácter unificado de la percepción consciente, sino que también explica por qué la conciencia se presenta en grados diferentes según el momento. Esos grados podrían relacionarse con la cantidad de información que el cerebro integra en cada uno de esos momentos, sumando lados al poliedro. No es descartable, por lo tanto, que los diferentes sistemas de *arousal* cortical radicados en el diencéfalo y en el tronco del encéfalo (sistemas colinérgico, dopaminérgico, histaminérgico, serotoninérgico, etc.) puedan influir diferencialmente sobre la cantidad de información que la corteza integra en un momento determinado y, con ello, determinar el grado o incluso la cualidad de cada percepción consciente. La teoría de la integración funcional explica también el menor grado de conciencia que pueden tener los animales inferiores, pues su cerebro, al ser menos evolucionado, sólo permite integrar una limitada cantidad de información, muy inferior a la del cerebro humano.

Los investigadores han hallado pruebas a favor de tal integración en experimentos con neuroimágenes funcionales en los que se ha observado que la actividad cerebral que origina la percepción consciente de una palabra se extiende a muchas regiones cerebrales, mientras que las que genera la misma palabra cuando no es conscientemente percibida se restringe a regiones mucho menos amplias. Otras pruebas importantes provienen de experimentos que muestran que la anestesia reduce la capacidad de información de la corteza cerebral de ratas al producir una actividad generalizada por toda ella, con ausencia de especificidad regional, y también de otros experimentos en los que se se aplica estimulación magnética transcraneal una parte del cerebro de individuos mientras se registra en el EEG la actividad de diferentes regiones corticales. Se observa, de ese modo, que cuando la estimulación se aplica mientras el sujeto está despierto y consciente, la activación neuronal inducida mediante estimulación magnética transcraneal se extiende ampliamente en la corteza cerebral, pero se restringe a la zona estimulada si se le administra al sujeto cuando está dormido e inconsciente.

Debe añadirse, por último, que el papel del tronco del encéfalo en la conciencia ha sido revalorizado por observaciones experimentales recientes, como la posibilidad de conducta guiada hacia objetivos en animales decorticados o la presencia de algún tipo de conciencia en niños nacidos sin corteza cerebral. El investigador californiano Steven Bodovitz ha sugerido también recientemente que la corteza prefrontal, particularmente la dorsolateral y su relación con la memoria de trabajo, podría estar implicada en la integración temporal de la información que permite el sentido de continuidad de la experiencia consciente.

¡ El *soft problem* se limita a estudiar los correlatos y las causas cerebrales de la conciencia, es decir, las estructuras y la dinámica cerebral que la hacen posible.

CÓMO LA MATERIA OBJETIVA SE VUELVE IMAGINACIÓN SUBJETIVA *(THE HARD PROBLEM)*

Muchos científicos creen que la naturaleza de la conciencia es el principal problema que la moderna biología tiene aún por resolver. Ello es debido a que el problema de la conciencia no se agota en el conocimiento de los circuitos cerebrales y la actividad cerebral que la hacen posible, pues lo que más intriga a los científicos es conocer cómo tiene lugar la emergencia o cambio cualitativo que convierte la actividad cerebral en *qualia*, es decir, cómo son posibles las diversas experiencias o percepciones conscientes, reales o ilusorias, que invaden la mente. Es el llamado *hard problem* o problema difícil de la conciencia, frente al *soft problem*, que se limita a estudiar sus correlatos y/o causas cerebrales, como se ha hecho en el apartado anterior.

Pero, al preguntarse sobre cómo la actividad cerebral genera la experiencia consciente, los *qualia*, ¿qué tipo de respuesta se está esperando? Trate el lector de pensar sobre ello y responderse a sí mismo, ¿cómo entender el cambio cualita-

tivo del fenómeno fisiológico al fenómeno mental, la emergencia de la imaginación subjetiva a partir de la materia objetiva?, ¿qué puede esperarse, en definitiva, para explicar el fenómeno psíquico de la conciencia? ¿acaso algoritmos informáticos o fisiológicos?, ¿nos conformaríamos con una explicación basada en una fórmula matemática, nuevas partículas físicas o una forma de energía hasta ahora desconocida? Tal vez no, pues cada una de las posibles respuestas podría ser insuficiente y generar nuevas preguntas. En realidad, siendo la conciencia un fenómeno tan genuino y especial, quizá antes que nada debamos preguntarnos si puede existir algún tipo de explicación inteligible sobre su naturaleza capaz de satisfacer plenamente nuestro interés científico. El propio Premio Nobel Francis Crick en el prólogo del libro de Koch se planteaba esa misma cuestión de este modo: «¿Pueden los *qualia* ser explicados por lo que conocemos de la ciencia moderna?». Personalmente, el autor de este capítulo duda de que sepamos lo que estamos buscando cuando estudiamos la naturaleza íntima de la conciencia. Cree, en realidad, que no lo sabemos.

Al intentar explicar la conciencia, puede decirse que hablar de ella es como hablar de la relación entre el cerebro y la mente y, al respecto, una de las metáforas más utilizadas es la que afirma que de la misma manera que la temperatura no es más que la cinética o velocidad de movimiento de las partículas que integran un cuerpo, la conciencia debería ser lo mismo que la actividad fisiológica cerebral que la hace posible, y punto (v. cap. 1). Es decir, lo mismo visto desde otra perspectiva. Pero no resulta fácil conformarse con esa explicación, porque aunque la temperatura que evalúa un termómetro sea tan sólo una manera macroscópica de observar el movimiento de las partículas, el cerebro, a diferencia del termómetro, no sólo evalúa, sino que convierte el resultado de la evaluación en una nueva experiencia subjetiva muy especial que las personas denominan calor. Puede afirmarse, entonces, que el calor no es otra cosa que el modo que tiene el cerebro de percatarse del movimiento de las partículas de un cuerpo, pero con ello sigue sin explicarse la especificidad de esa experiencia o percepción consciente. Cualquier otra metáfora podría remitirnos a la propia conciencia, sin explicarnos su naturaleza.

¿Puede entonces solucionarse el llamado *hard problem* de la conciencia dentro de la estructura de la ciencia natural clásica?, es decir, ¿hay una solución posible para el problema de la conciencia? Se intentará explicar mediante otra metáfora por qué, para el autor, actualmente no hay una solución a ese problema. Para preparar una comida sabrosa se necesita una buena receta, adecuados ingredientes y el conocimiento de la secuencia en que deben ser incorporados y de los tiempos de cocción. Pero, ¿aportaría algo al resultado conocer cómo la combinación de ingredientes y el cocinado originan el sabor del producto final? ¿Podría ese conocimiento mejorar el sabor de lo cocinado? ¿Le aportaría alguna nueva propiedad, ventaja o utilidad práctica? Probablemente no. Es decir, *a priori* parece más relevante y necesario conocer los ingredientes y la mezcla precisa que hacen posible un sabor que determinar la naturaleza del propio sabor como fenómeno mental consciente. Pues del mismo modo, aunque uno pudiera concebir e incluso conocer alguna explicación convincente sobre cómo la fisiología inconsciente se convierte en psique consciente y en qué consiste esta última, ese conocimiento no serviría para nada más que para satisfacer una curiosidad científica, sin aportar ninguna ventaja práctica.

A lo largo del proceso evolutivo, la selección natural tiende a promover cosas útiles, cosas que sirvan para una mejor adaptación de los organismos a su medio. De ese modo, aunque sea posible lograr un conocimiento científico de los mecanismos cerebrales que hacen posible la conciencia (lo que, sin duda, tendría consecuencias prácticas en la clínica y en la educación), el conocimiento de la naturaleza íntima de la subjetividad, aparte de satisfacer –como se ha señalado– nuestra curiosidad científica, sería de ninguna o poca utilidad práctica. Quizá ésa es la razón por la que la selección natural puede no haber promovido el desarrollo suficiente del cerebro humano que haga posible la comprensión de la naturaleza de la conciencia. Del mismo modo que un chimpancé no tiene un cerebro capacitado para entender una raíz cuadrada o el concepto de entropía, el cerebro humano no estaría capacitado para entender la emergencia de la conciencia. Ésta fue promovida por la selección natural en respuesta a los cambios y desafíos que se produjeron en determinados momentos de la evolución en el entorno de los animales como un medio para favorecer su adaptación a esos cambios o desafíos. Para sobrevivir los animales tuvieron que desarrollar flexibilidad mental y conductual, que es lo que proporciona la conciencia.

> La capacidad cerebral del ser humano para entender la naturaleza de la mente consciente evolucionará cuando nuevas condiciones o desafíos ambientales hagan verdaderamente necesario ese entendimiento, aunque también es posible que entonces surjan nuevas y difíciles cuestiones que podrían ser el precio de tal promoción.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science 2008;322:876–80.

Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, Trivedi AN. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. Anesthesiology 2007;107:264–72.

Bartels A, Zeki S. The temporal order of binding visual attributes. Vision Res 2006;2280–6.

Bekoff M, Sherman PW. Reflections on animal selves. Trends Ecol Evol 2004;19:176–80.

Cabanac M, Cabanac AJ, Parent A. The emergence of consciousness in phylogeny. Behav Brain Res 2009;198:267–72.

Dehaene S, Naccache L, Cohen L, et al. Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. Nat Neurosci 2001;4:752–8.

Ehrsson HH. The experimental induction of out-of-body experiences. Science 2007;317:1048.

Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1991;1:1–47.

Gallup GG Jr. Chimpanzees: self-recognition. Science 1970;167:86–7.

Herculano-Houzel S, Munk MH, Neuenschwander S, Singer W. Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. J Neurosci 1999;19:3992–4010.

Heschl A, Burkart J. A new mark test for mirror self-recognition in non-human primates. Primates 2006;47:187–98.

Joliot M, Ribary U, Llinas R. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11748-51.

Kitchen A, Denton D, Brent L. Self-recognition and abstraction abilities in the common chimpanzee studied with distorting mirrors. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:7405-8.

Koch C, Hepp K. Quantum mechanics in the brain. Nature 2006; 440:611.

Lamme VA, Roelfsema PR. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. Trends Neurosci 2000;23: 571-9.

Lin AC, Bard KA, Anderson JR. Development of self-recognition in chimpanzees (Pan troglodytes). J Comp Psychol 1992;106:120-7.

Llinas R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Natl Acad Sci U S A1993;90:2078-81.

Markowitsch HJ, Kessler J, Massive impairment in executive functions with partial preservation of other cognitive functions: the case of a young patient with severe degeneration of the prefrontal cortex. Exp Brain Res 2000;133:94-102.

Massimini M, Ferrarelli F, Huber R et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science 2005;309:2228-32.

Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:8496-501.

Mataro M, Jurado MA, Garcia-Sánchez C et al. Long-term effects of bilateral frontal brain lesion: 60 years after injury with an iron bar. Arch Neurol 2001;58:1139-42.

Melloni L, Molina C, Pena M et al. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. J Neurosci 2007;27:2858-65.

Miller JW, Ferrendelli JA. Characterization of GABAergic seizure regulation in the midline thalamus. Neuropharmacology 1990;29: 649-55.

Munk MH, Roelfsema PR, Konig P et al. Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. Science 1996;272: 271-74.

Platek SM, Levin SL. Monkeys, mirrors, mark tests and minds. Trends Ecol Evol 2004;19:409-7; author reply 407-8.

Plotnik JM, de Waal FB, Reiss D. Self-recognition in an Asian elephant. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:17053-7.

Povinelli DJ, Rulf AB, Landau KR, Bierschwale DT. Self-recognition in chimpanzees (Pan troglodytes): distribution, ontogeny, and patterns of emergence. J Comp Psychol 1993;107:347-72.

Rajala AZ, Reininger KR, Lancaster KM, Populin LC. Rhesus monkeys (Macaca mulatta) do recognize themselves in the mirror: implications for the evolution of self-recognition. PLoS One 2010;5(8):pii: e12865.

Ribary U, Ioannides AA, Singh KD et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:11037-41.

Roelfsema PR, Engel AK, Konig P, Singer W. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. Nature 1997;385:157-61.

Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. Nature 2007;448:600-3.

Super H, Spekreijse H, Lamme VA. Two distinct modes of sensory processing observed in monkey primary visual cortex (V1). Nat Neurosci 2001;4:304-10.

Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anaesthesiology 2007;107:202-12.

Webster KE. At the threshold of consciousness. Nature 1986;320:118.

Revisiones

Bodovitz S. The neural correlate of consciousness. J Theor Biol 2008;254:594-8.

Craig AD. How do you feel –now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci 2009;10:59-70.

Crick F, Koch C. Some reflections on visual awareness. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1990;55:953-62.

Gazzaniga MS. Principles of human brain organization derived from split-brain studies. Neuron 1995;14:217-28.

Ibáñez A. El núcleo neurodinámico de la conciencia y el darwinismo neuronal. Rev Neurol 2007;45:547-55.

Koch C, Tsuchiya N. Attention and consciousness: two distinct brain processes. Trends Cogn Sci 2007;11:16-22.

Llinas R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. The neuronal basis for consciousness. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1998;353:1841-9.

Merker B. Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. Behav Brain Sci 2007;30:63-81; discussion 81-134.

Pastor-Gómez J. Mecánica cuántica y cerebro: una revisión crítica. Rev Neurol 2002;35:87-94.

Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. Ann NY Acad Sci 2008;1124:239-61.

Tononi G. An information integration theory of consciousness. BMC Neurosci 2004;5:42.

Tononi G. Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. Biol Bull 2008;215:216-42.

Zeki S. The disunity of consciousness. Prog Brain Res 2008;168:11-8.

Libros

Craig A D. En: Lewis M, Haviland-Jones JM, Barrett L, eds. Handbook of emotions, 3ª ed. New York: Guilford, 2008: p. 272-88.

Damasio A. El cerebro creó al hombre. Barcelona: Destino, 2010.

Gil Burmann C, Martín Prat B, Sánchez López S. Historia de la etología. En: Sánchez Lopez, S, coord. Etología. Barcelona: UOC, 2012.

Koch C. The quest for consciousness. A neurobiological approach. Englewood: Roberts and Co. Pub. 2004. (Edición española: La conciencia. Una aproximación neurobiológica. Barcelona: Ariel, 2005.)

Miller GA. Psychology: the science of mental life. New York: Harper and Row, 1962.

Morgado I. Cómo percibimos el mundo. Barcelona: Ariel, 2012.

Perry E, Ashton H, Young A, eds. Neurochemistry of consciousness. Amsterdam: John Benjamins, 2002.

Springer SP, Deutsch G. Left brain, right brain: perspective from cognitive neuroscience. 5ª ed. Gordonsville: W. H. Freeman, 1997. (Edición española: Cerebro izquierdo cerebro derecho. Barcelona: Ariel, 2001.)

Neurocomputación y modelización de procesos cognitivos

29

A. Compte

Resumen conceptual

- ✓ Los modelos computacionales se han consolidado en los últimos años como técnicas de investigación fundamentales en los estudios en neurociencia. Esa tendencia se ha puesto de manifiesto especialmente en neurociencia cognitiva, en la cual las nuevas técnicas de neuroimagen requieren en su mayoría de la formalización de modelos matemáticos para el análisis de datos y la obtención de resultados a partir de las medidas físicas (modelos lineales generalizados, modelado causal dinámico, etc.). Estos modelos son los denominados modelos de análisis (v. Anexo I). En este capítulo se presentará otro tipo de modelos, a los que se denominará modelos de síntesis, y que también han visto aumentar su aplicación espectacularmente en las neurociencias, a nivel tanto electrofisiológico como cognitivo.
- ✓ Los modelos de síntesis buscan integrar resultados del nivel celular con observaciones a nivel sistémico, de electrofisiología o de neuroimagen, por medio de la formalización de hipótesis mecanicistas en simulaciones computacionales. Estos modelos computacionales permiten poner a prueba la congruencia causal de las interpretaciones mecanicistas ante los datos experimentales y también tienen poder predictivo, de modo que sirven de guía para el diseño de nuevos experimentos.
- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiarán algunos casos concretos de modelos de síntesis aplicados a procesos cognitivos elementales, como la memoria de trabajo, la toma de decisiones y la integración de estos dos procesos cognitivos.

Objetivos de aprendizaje

- Entender cómo se construye un modelo computacional biofísico en el contexto de procesos cognitivos.
- Entender el concepto de atractores y su utilidad para conceptualizar la dinámica de redes neuronales biológicas.
- Conocer los distintos modelos computacionales que actualmente describen el mantenimiento de memorandos en memoria de trabajo, la toma de decisiones o la integración de ambas tareas.
- Entender cómo un modelo computacional permite asociar mecanismos celulares y sinápticos a funciones cognitivas.
- Comprender la utilidad y las limitaciones de los modelos computacionales en neurociencia cognitiva.

INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS COMPUTACIONALES

Los modelos computacionales son una herramienta importante en la investigación en neurociencia. Permiten poner en relación cuantitativa explícita determinadas hipótesis acerca de un proceso cognitivo, integrando conocimiento de distintas áreas de la neurociencia, típicamente electrofisiología en distintos niveles (celular, de circuito, de sistema), neuroimagen, comportamiento, etcétera.

El caso paradigmático que ilustra el potencial heurístico de un estudio computacional es el modelo de Hodgkin y Huxley para la generación del potencial de acción (Recuadro 2-1). Estos autores investigaron experimentalmente la generación del potencial de acción en el axón gigante del calamar usando la técnica de fijación de voltaje (*voltage clamp*) y pudieron identificar distintas componentes en las corrientes que subyacen a estos fuertes y breves cambios del potencial de membrana (v. cap. 2). Comunicaron estos importantes resultados en una serie de artículos fundamentales para la historia de la neurociencia, que culminan con un trabajo dedicado íntegramente a formular un modelo computacional que explica sus hallazgos. El modelo consigue integrar los distintos elementos que identifican en sus estudios electrofisiológicos (corriente de entrada rápida y breve, seguida de una corriente de salida rezagada) y permite explicar la generación de impulsos eléc-

Recuadro 29-1. Modelos de neurona

Para simular el funcionamiento de una neurona se dispone de modelos matemáticos en varios niveles de detalle. El modelo de Hodgkin y Huxley simula la generación del potencial de acción a partir de la interacción entre canales iónicos dependientes de voltaje rápidos, y puede generalizarse para añadir otros canales iónicos o para incorporar también detalle anatómico más fino (dendritas, etc.). Sin embargo, en neurociencia cognitiva la tendencia es a usar neuronas más simplificadas para poder conectarlas en grandes redes (v. cap. 2). Una neurona más simple pero que también emite potenciales de acción singulares es la neurona de integración y disparo *(integrate-and-fire neuron)*. Este modelo de neurona fue planteado ya en 1907 por Louis Lapicque y consiste en la simulación del voltaje a través de un condensador (membrana celular), que se descarga automáticamente (potencial de acción) cuando llega a un valor umbral. Esta neurona simula de forma realista la dinámica subumbral del potencial de membrana pero sacrifica los mecanismos realistas de generación del potencial de acción (de la neurona Hodgkin-Huxley) en aras de una mayor simplicidad: el modelo de integración y disparo queda definido por tan sólo cuatro parámetros (la capacitancia de la membrana, la resistencia de entrada pasiva de la membrana, el potencial umbral para la generación de potenciales de acción y el tiempo refractario de la neurona). Otro modelo que se usa a menudo en simulaciones en neurociencia cognitiva es el modelo de tasa de disparo *(firing rate model)*. Este modelo no produce potenciales de acción singulares, sino que representa la tasa media de disparo de una población de neuronas que disparan de forma asíncrona. Este modelo se caracteriza por una curva de entrada-salida *(input-output curve)* o curva *f-I (f-I curve)* que da el valor de la tasa de disparo *f* en respuesta a un valor de corriente de entrada *I*.

tricos en membranas excitables. Además, en el proceso de modelización del fenómeno, el ajuste a los datos experimentales los llevó a predecir algunos aspectos, como el número de subunidades en los canales iónicos de potasio dependientes de voltaje, que sólo fue posible confirmar décadas más tarde, con el advenimiento de nuevas técnicas cristalográficas.

Los modelos se han aplicado desde entonces en múltiples aspectos de la investigación en neurociencias, y han ido ganando espacio como técnica para la consolidación de conocimiento neurocientífico. En neurociencia cognitiva se han aplicado varios métodos de modelización cuantitativa. En el nivel descriptivo más alto, los *modelos simbólicos* buscan describir los procesos cognitivos a partir de operaciones aritméticas y lógicas sobre símbolos que respetan una estructura sintáctica. Estos modelos no buscan acomodarse a las condiciones biológicas del cerebro, sino explorar hasta qué punto la manipulación de símbolos puede formularse como el fundamento de la cognición humana. Por otro lado, los *modelos conectivistas* se ciñen más a las circunstancias biológicas que subyacen a la operación del cerebro en gran escala, modelando los procesos cognitivos a partir de redes interconectadas de unidades simplificadas. Estas unidades representan típicamente la activación global de poblaciones de neuronas o de áreas cerebrales completas. Las conexiones entre unidades implican una transmisión de activaciones, simulando los efectos de las conexiones sinápticas. Recientemente se ha añadido realismo biológico a este tipo de modelos, incorporando detalles de fisiología celular y sináptica, y éstos son los modelos que se trabajan en neurociencia computacional. En este capítulo se expondrá en detalle este nivel de modelización, el que busca implementar a partir de los mecanismos celulares y sinápticos funciones cognitivas simples, que pueden ser examinadas tanto en estudios neurofisiológicos en primates no humanos como en estudios conductuales y de neuroimagen en seres humanos.

La valoración del potencial explicativo de un modelo computacional siempre requiere un estudio crítico para determinar su régimen de aplicabilidad. Necesariamente, un modelo computacional no puede contener todo el detalle conocido del sistema cerebral que se modela. Siempre es necesario definir un nivel de descripción que se va a modelar con ajuste a la neurobiología (nivel molecular, nivel celular, nivel de red local, nivel de red de áreas cerebrales), y eso conlleva asumir *simplificaciones* sustanciales en los otros niveles de descripción. Si se trabaja con la hipótesis de que los mecanismos fundamentales en la cuestión que se estudia residen en esos otros niveles no considerados, el modelo que se está valorando no será de utilidad para abordar el problema. Asimismo, el modelo tampoco puede contener a menudo toda la información neurobiológica de que se dispone en el nivel de descripción definido. Se formulan entonces *hipótesis* concretas acerca de qué subgrupo de mecanismos se consideran *a priori* (basándose en la bibliografía) como candidatos a desempeñar un papel más preponderante (p. ej., qué subgrupo de áreas cerebrales estaría implicado en una función, o qué tipos de neuronas inhibidoras desempeñan un papel fisiológico relevante, etc.), y se eliminan del modelo aquellos mecanismos con menor apoyo experimental. Este género de hipótesis también tiene que ser valorado: si en algún momento un mecanismo descartado se identifica como importante para el problema que el modelo aborda, éste tendrá que ser revaluado y las conclusiones originales deberán ser puestas en duda.

Los modelos también deben valorarse en relación con lo singular de su formulación para que operen del modo deseado. Así, si la función que el modelo simula requiere de una altísima precisión en la especificación de los parámetros del modelo, se hablaría de un problema de *robustez* del modelo, que debería estudiarse. Este problema puede ser significativo y limitar la plausibilidad del modelo, puesto que los mecanismos biológicos no parecen estar especificados con mucha precisión, y –típicamente– se observa una gran variabilidad cuantitativa en las medidas experimentales.

> En neurociencia, los modelos computacionales integran en un marco cuantitativo observaciones experimentales efectuadas en distintos niveles. Con estos modelos se persigue: *a)* obtener o confirmar cuantitativamente un marco teórico congruente para entender el fenómeno y *b)* generar predicciones para subsiguientes experimentos. La construcción de un modelo necesariamente implica asumir simplificaciones e hipótesis, que definirán su aplicabilidad. La robustez frente a pequeños cambios de los parámetros también condiciona la validez o representatividad de un modelo.

MEMORIA DE TRABAJO

Evidencia experimental

Una de las primeras tareas cognitivas cuya base neural se logró estudiar experimentalmente fue la memoria de trabajo (en el cap. 16 se ha realizado una descripción muy detallada de este sistema de memoria). En 1971 Fuster y Alexander, por un lado, y Kubota y Niki por otro lado, publicaron sendos trabajos en los que identificaban neuronas en la corteza prefrontal lateral que aumentaban su tasa de disparo de forma sostenida en monos *rhesus (macaca mulatta)* mientras el animal recordaba un elemento necesario para completar la tarea, que ya no estaba accesible a los sentidos (Fig. 29-1). Este hallazgo incitó gran número de estudios electrofisiológicos para entender a fondo la base fisiológica del proceso mnemónico que integra la memoria de trabajo. La evidencia apunta a que neuronas en cortezas asociativa, tanto corteza prefrontal como corteza parietal posterior o corteza inferotemporal, codifican en su tasa de disparo cualidades de estímulos pasados que son relevantes para conductas que se tienen que realizar en un plazo de pocos segundos. A modo de ejemplo, si varios estímulos aparecen fugazmente en el campo visual periférico de una persona y ésta quiere investigarlos, los observará uno por uno en un orden arbitrario y, para dirigir su mirada al último, necesitará una estimación de la posición en la que apareció ese estímulo varios segundos antes. Algunas neuronas en la corteza prefrontal lateral estarán en ese momento manteniendo una tasa de disparo elevada, porque se encargan de codificar posiciones cercanas al lugar donde apareció el estímulo en el campo visual de la persona. Esas mismas neuronas no estarían disparando por encima de su tasa de disparo habitual si el estímulo hubiese aparecido en la posición diametralmente opuesta del campo visual. El circuito que se ocupa de almacenar esta información en la actividad instantánea de sus neuronas contiene neuronas que se especializan en todas las posiciones del campo visual y se reparten la tarea de codificar coordinadamente la posición del estímulo que es relevante para la conducta. No se trata de una actividad específica de tareas visuales: en una serie de sencillos trabajos Ranulfo Romo demostró que neuronas de la corteza prefrontal codificaban de forma parecida la frecuencia de una vibración que se aplicaba mecánicamente sobre la yema de un dedo de la mano del mono, y que tenía que comparar con una segunda vibración aplicada tras el correspondiente tiempo de espera (v. Fig. 29-6 y apartado «Integración de procesos cognitivos» más adelante en este capítulo). Se trataría, por lo tanto, de una actividad asociada al proceso de memoria, independientemente de la modalidad sensorial que aporta el estímulo que se ha de recordar.

Esta notable dinámica neuronal y su relación con el comportamiento y con las bases celulares de las neuronas han sido objeto de numerosos estudios anatómicos, electrofisiológicos, de neuroimagen y computacionales. Tal como hemos visto en capítulos anteriores, desde un punto de vista anatómico, la corteza prefrontal se caracteriza por una conectividad local densa que proyecta lateralmente en sucesivas bandas de conectividad periódicamente dispuestas en la red cortical. Esta estructura de axones colaterales es sugerente de conexiones selectivas y recurrentes dentro de esa área, y llevó a Patricia Goldman-Rakic a proponer que la activación local de este circuito prefrontal llevaría a reverberación sináptica a través de esa conectividad recurrente, y que ese mecanismo sería la base de la actividad persistente asociada con memoria de trabajo en la corteza prefrontal (Fig. 29-1). De este modo, Goldman-Rakic identificaba en un modelo experimental muy concreto un circuito fundamental, el circuito local recurrente, que había sido propuesto teóricamente ya por Lorente de No

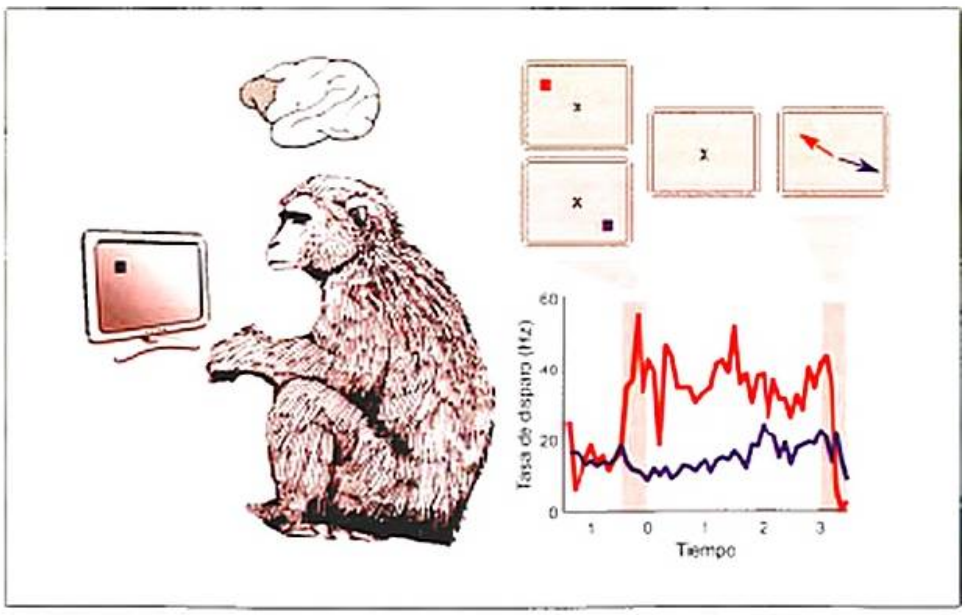


Figura 29-1. La memoria de trabajo fue una de las primeras tareas cognitivas simples que se estudiaron electrofisiológicamente en monos *rhesus (macaca mulatta)*. Aquí se representa el protocolo de una tarea oculomotora de respuesta demorada para el estudio de la memoria de trabajo visuoespacial. El mono empieza la tarea fijando la vista en una cruz central. A continuación, un punto aparece brevemente en la pantalla en una posición periférica. En el periodo de demora que sigue, el mono tiene que recordar la posición de ese estímulo manteniendo la vista fijada en la cruz central. Cuando la cruz desaparece, el mono realiza un movimiento ocular sacádico hacia la posición en que apareció el punto. Aquí se ilustran con dos colores dos posibles ensayos y las correspondientes respuestas de una neurona de la corteza prefrontal del mono. Esta neurona prefrontal mostró actividad elevada y sostenida durante el periodo de demora de la tarea, que además era selectiva para algunos de los estímulos memorizados.

en la década de 1930 y luego elaborado por Donald O. Hebb en la década de 1940.

A nivel electrofisiológico, se ha determinado que el circuito prefrontal que sustenta la actividad mnemónica durante tareas de memoria de trabajo se caracteriza por una llamativa heterogeneidad. Hay neuronas que responden de forma selectiva y robusta a la presentación de un estímulo sensorial que tiene relevancia conductual, pero que extinguen su actividad cuando el estímulo se retira. Otras neuronas responden poco antes de la respuesta conductual, como si recordasen súbitamente el estímulo. Algunas neuronas muestran una dinámica creciente o decreciente durante el período de demora entre estímulo y respuesta. Y luego hay también neuronas que muestran la actividad selectiva y sostenida que se ha dado en llamar actividad persistente *(persistent activity)* y que de forma más intuitiva e inmediata ha sido relacionada con el proceso mnemónico en la memoria de trabajo. La manera en que pueda integrarse en un modelo conceptual de memoria de trabajo esta variedad dinámica de respuestas en las neuronas de un mismo circuito es aún un problema abierto.

Estudios electrofisiológicos también han definido que el patrón de activación de las neuronas inhibidoras en el circuito se parece en gran medida a la actividad de las neuronas excitadoras, y que las interacciones inhibitorias son más fuertes entre neuronas que son selectivas a estímulos dispares (en el ejemplo anterior, posiciones alejadas en la escena visual). Otros posibles mecanismos que se han asociado con el circuito prefrontal que sustenta la actividad persistente son: plasticidad sináptica a corto plazo (v. cap. 6) y biestabilidad neuronal.

En seres humanos se han realizado muchos estudios conductuales para determinar las características cualitativas del almacenamiento en memoria de trabajo. De modo general, este tipo de memoria se define en gran medida por sus limitaciones: no pueden almacenar elementos más allá de una decena de segundos (limitación temporal), la precisión de la memoria decrece con el tiempo (limitación en precisión), y no puede almacenar simultáneamente más de unos pocos elementos sin que disminuya la calidad del almacenaje (capacidad limitada). Estudios neuropsicológicos efectuados en pacientes con lesiones corticales localizadas han permitido identificar que la corteza prefrontal está centralmente implicada en mantener la memoria de trabajo, y los estudios de neuroimagen durante tareas de memoria de trabajo espacial sistemáticamente identifican una red de áreas que se coactivan en los períodos mnemónicos de la tarea y que incluyen la corteza prefrontal lateral, la corteza parietal posterior y el surco frontal superior (para más detalle, v. «Memoria de trabajo», en el cap. 16).

> La memoria de trabajo es una función cognitiva elemental que se ha podido abordar desde múltiples perspectivas experimentales, y se han obtenido datos desde el nivel celular hasta el nivel cognitivo. Se ha logrado identificar su base neuronal en la actividad persistente y selectiva de neuronas de la corteza prefrontal durante el período mnemónico de la tarea de memoria de trabajo.

Modelos computacionales

La conceptualización de los datos experimentales disponibles en distintos niveles experimentales para la memoria de trabajo puede llevarse a cabo dentro de cada nivel, pero también puede abordarse una modelización computacional que integre el conocimiento acumulado desde los distintos niveles. Esto supone tener en cuenta las propiedades fisiológicas de neuronas y circuitos para construir el modelo, y permite establecer posibles relaciones causales entre mecanismos celulares y sinápticos y aspectos conductuales o incluso disfunciones de la memoria de trabajo.

Aunque ya en la década de 1970, con el trabajo pionero de Wilson y Cowan, se habían propuesto modelos cuantitativos para la retención de memoria en la activación de circuitos (v. Recuadro 29-2), los primeros modelos con neuronas modeladas al nivel celular (disparando potenciales de acción) empezaron a formularse en la década de 1990. Estos modelos implementan la idea de la reverberancia sináptica como mecanismo de sustento de la actividad persistente en la corteza prefrontal durante la memoria de trabajo.

Recuadro 29-2. Redes de atractores

Uno de los paradigmas más usados para entender el comportamiento dinámico de un modelo es la teoría de atractores. Consiste en identificar qué patrones de respuesta se estabilizan y se sostienen indefinidamente si se deja que la simulación evolucione suficientemente en el tiempo. Estos patrones son denominados *atractores*, y pueden ser muy sensibles a los parámetros del modelo (p. ej., potencial umbral de las neuronas o intensidad de la excitación recurrente), de forma que pequeños cambios en los parámetros generen bruscos cambios en las cualidades de los atractores. El cambio repentino en la estructura de atractores en un punto singular del espacio de parámetros se denomina *bifurcación*. Los atractores más simples son los *puntos fijos*: tras un período transitorio, todas las variables (en el ejemplo, las tasas medias de disparo de las neuronas) se estabilizan en un valor fijo, posiblemente distinto para cada una de ellas. Los modelos de redes computacionales ilustrados en este capítulo basan su funcionamiento en una rica estructura de puntos fijos, cada uno de los cuales representa la codificación de una condición conductual relevante (en el modelo de memoria de trabajo, una memoria concreta; en el modelo de decisión, una decisión concreta). Existen otras posibles estructuras para los atractores. Así, una dinámica oscilatoria se describe con un atractor cíclico denominado *ciclo límite* u *órbita periódica*. Un ciclo límite es un objeto continuo del espacio de fases (una variedad matemática) que el sistema recorre indefinidamente de forma estable. Ningún punto del ciclo es un punto de equilibrio del sistema. Esto contrasta con el *atractor continuo*. Un atractor continuo también es un objeto continuo del espacio de fases, pero cualquier punto del atractor es un punto de equilibrio en ausencia de perturbaciones. Pequeñas perturbaciones, sin embargo, empujan al sistema a lo largo del atractor. Esta dinámica es la que describe al modelo de la figura 29-2 (v. el movimiento errático de la actividad sobre el atractor continuo, Fig. 29-2 D).

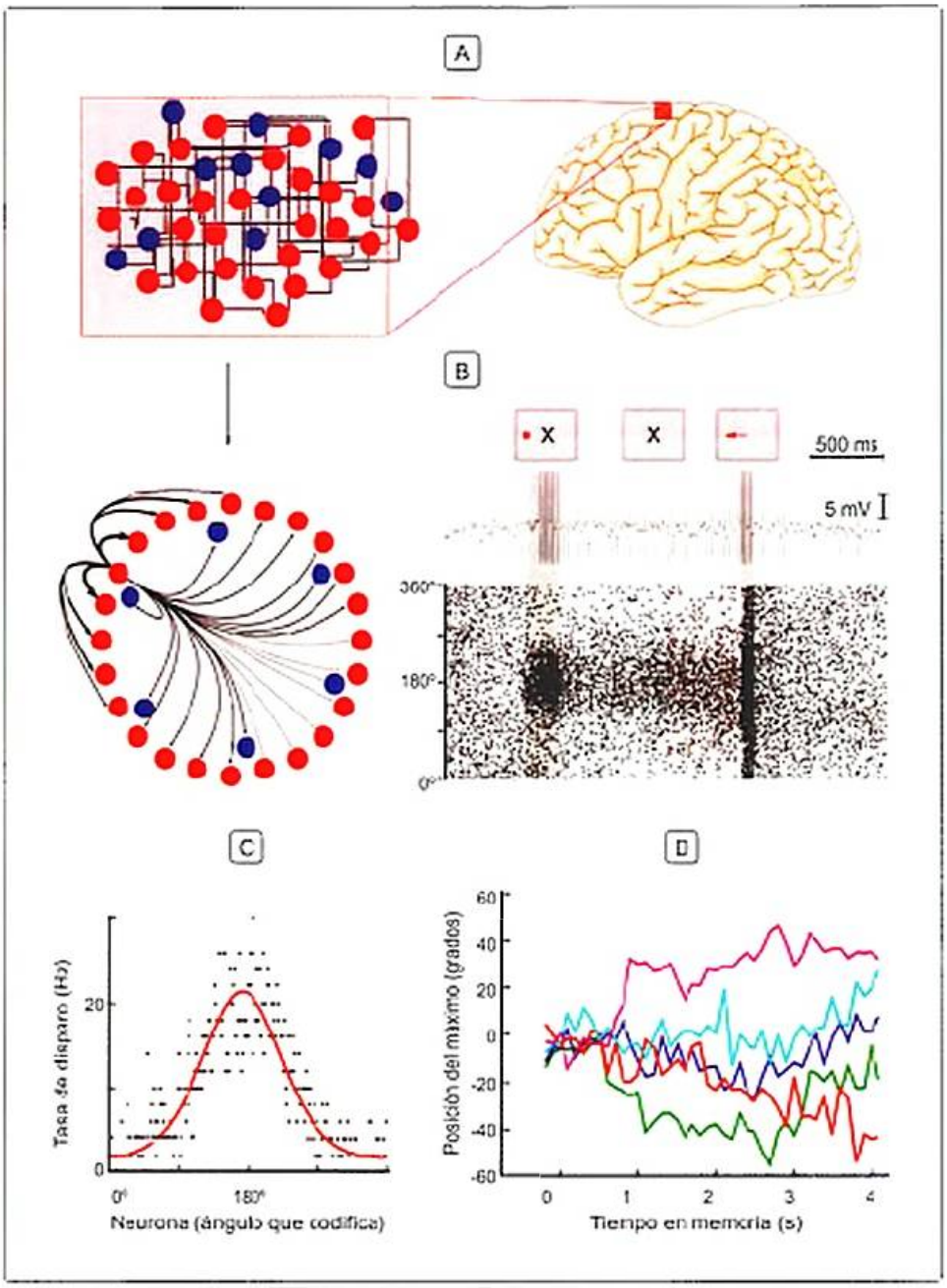


Figura 29-2. Modelo computacional biofísico de memoria de trabajo espacial. **A)** El modelo simula un circuito local de la corteza prefrontal, compuesto por un gran número de neuronas excitadoras e inhibidoras (parte superior). Se supone que dentro de esta red complicada existe una estructura de conectividad que está relacionada con las características topográficas de los estímulos que se codifican. En particular, las neuronas se conectan más fuertemente si codifican estímulos cercanos (se representa aquí la intensidad de una conexión por el grosor de las líneas de conexión). Puesto que la tarea implica recordar posiciones sobre un círculo (v. Fig. 29-1), en la figura se disponen esquemáticamente las neuronas sobre una circunferencia, según los estímulos que codifican (parte inferior), y la estructura de conectividad tiene una forma ordenada. La estabilidad de este circuito requiere que esta conectividad sea perfectamente homogénea e isótropa, salvo que se consideren mecanismos adicionales (v. el texto). Con este tipo de conectividad se puede simular la red según una tarea parecida a la descrita en la figura 29-1. **B)** Potencial de membrana de una neurona (parte superior) y actividad de toda la red (parte inferior) a lo largo de la tarea. En un periodo inicial la red evoluciona autónomamente, hasta que externamente se aplica un estímulo en una región localizada de la red (periodo de estímulo visual, primera zona con sombreado gris). Cuando este estímulo se retira, la red de nuevo evoluciona autónomamente pero ahora mantiene una activación que «recuerda» la posición del estímulo. Cuando acaba el periodo mnemónico, una activación externa y global de la red devuelve el circuito a una activación no selectiva (segunda zona sombreada gris). Puede determinarse el estímulo que la red codifica al final del periodo mnemónico contando para cada neurona los potenciales de acción que se emiten en una ventana de 500 ms (sombreado rosado). **C)** De esa manera, se construye la curva de activación y puede estimarse la posición almacenada como el centro de un ajuste gausiano a esta nube de puntos (curva roja). **D)** Este mismo procedimiento puede ser aplicado en distintas ventanas a lo largo de la simulación, para estimar la posición almacenada como función del tiempo. Esto se representa para cinco simulaciones distintas, en las que sólo cambiaron las condiciones de generación de números aleatorios. Se observa cómo en distintas realizaciones del experimento, la memoria que mantiene la red pierde fiabilidad con el tiempo. Este fenómeno se puede asociar a la variabilidad en la conducta que se observa experimentalmente en tareas de memoria de trabajo espacial cuando se hacen todos los esfuerzos por mantener las condiciones de los experimentos fijas y, a pesar de ello, los resultados de experiencias repetidas difieren. Para más detalle, véase Compte et al., 2000.

Estos modelos simulan la actividad de un pequeño circuito de la corteza prefrontal, donde reside la capacidad de almacenar estímulos activamente durante cortos períodos de tiempo (v. cap. 16). Para ello, los modelos definen una conectividad entre las neuronas del circuito que está fijada por el tipo de estímulos que éste almacena. Esta conectividad estaría determinada por un proceso de aprendizaje durante múltiples repeticiones de una misma tarea. Eso justifica que la tarea condi-

cione fuertemente la conectividad. Así, por ejemplo, si la tarea consiste en recordar uno de dos posibles estímulos visuales (p. ej., la imagen de una flor y la imagen de un perro), el circuito estaría formado por dos poblaciones de neuronas diferenciadas, una que podría ser denominada *flor* y otra que podría ser denominada *perro*. Estas poblaciones estarían mutuamente conectadas por una inhibición efectiva, de tal modo que si una población se activa, indicando que se vio una flor, la otra se desactive, puesto que son categorías disjuntas (v. Fig. 29-3 D). Si el estímulo consiste en posiciones sobre una circunferencia, en cambio, la codificación en poblaciones discretas no tendría sentido y la estructura natural sería una codificación continua en una estructura de *anillo* (Fig. 29-2). En esta estructura también se esperan interacciones inhibitorias entre neuronas que codifican estímulos muy dispares (si algo está a la derecha, no puede estar también a la izquierda), pero –en cambio– las interacciones entre neuronas que representan estímulos distintos pero no muy alejados pueden ser excitadoras (es posible confundir dos posiciones cercanas).

> La arquitectura de la red está determinada en los modelos por la estructura del grupo de estímulos que se han de memorizar en la tarea. Esta arquitectura se considera fija, pero se supone que surge a partir de la plasticidad del circuito en un proceso de aprendizaje, durante muchas repeticiones de la misma tarea (v. cap. 6, «Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición»).

Las neuronas de estas redes se conectan a través de sinapsis, de modo que cuando una neurona dispara un potencial de acción, las neuronas postsinápticas con las que está conectada experimentan pequeños cambios en su potencial de membrana (Recuadro 29-3). Las intensidades de las sinapsis en el modelo son parámetros difíciles de determinar a partir de los datos experimentales y, por ello, son los principales parámetros que se modifican para encontrar redes que tienen el comportamiento buscado. En el caso que nos ocupa, las conexiones excitadoras entre neuronas que codifican el mismo estímulo o estímulos muy similares serán fuertes, para poder sostener actividad más allá de la presentación del estímulo (reverberación sináptica), y –por otro lado– las conexiones excitadoras entre neuronas que codifican estímulos dispares serán más débiles y se verán superadas por una inhibición fuerte desde las neuronas inhibidoras para asegurar que se mantiene la selectividad durante la actividad sostenida. Esto se consigue a través de usar una población inhibidora que es activada de forma global, de modo que cuando cualquier subpoblación se activa, las neuronas inhibidoras también lo hacen e inhiben por igual a todas las excitadoras. Si el circuito está bien ajustado, esta inhibición global se verá superada por la excitación local entre neuronas de selectividad parecida lo suficiente para sostener la actividad persistente; en tanto, la inhibición global dominará a la excitación entre neuronas de selectividad distante, de modo que contendrá su activación durante el periodo mnemónico. Estos son los ingredientes fundamentales que permiten en toda esta clase de modelos mantener actividad persistente y selectiva durante varios segundos después de la desaparición del estímulo (v. Material web, ejercicios de reflexión 1 y 2, para una demostración de un modelo de memoria de trabajo).

Sin embargo, estos principios generales se ven sujetos a las propiedades fisiológicas de las neuronas y a las sinapsis de la corteza, y –cuando son simulados en redes de neuronas biológicas– surgen dificultades:

1. Cuando el investigador conecta fuertemente neuronas excitadoras e inhibidoras en un circuito recurrente, fácilmente la red genera *oscilaciones* en el intervalo de frecuencias 30-80 Hz. Esto se debe a que la excitación dominante en la corteza es muy rápida, mientras que la inhibición podría ser algo más lenta. Una excitación rápida seguida de una inhibición retroactiva lenta es una receta para generar oscilaciones en redes neuronales. El circuito de memoria de trabajo es sensible a las oscilaciones: Si durante el periodo mnemónico la población que codifica el estímulo empieza a mostrar oscilaciones robustas, la actividad persistente puede extinguirse debido a que en los valles de la oscilación todas las neuronas

Recuadro 29-3. Construyendo una red cortical

En el recuadro 29-1 se ha descrito el modelado de neuronas, ya sean neuronas que disparan potenciales de acción (modelo de integración y disparo) o neuronas de tasa media de disparo (modelo de tasa de disparo). Para construir una red cortical debe conectarse un buen número de estas neuronas a través de sinapsis recíprocas. Cuando una neurona dispara un potencial de acción, se simula en las neuronas conectadas a ella un cambio repentino en su potencial de membrana (un cambio despolarizante si se trata de una neurona excitadora, o una hiperpolarización si la neurona que dispara es inhibidora). Los detalles de este cambio inducido por el disparo de la neurona presináptica pueden tener más o menos concreción biofísica (puede simularse la apertura repentina de un canal que es permeable a cationes despolarizantes o hiperpolarizantes, p. ej., si se quieren simular sinapsis *basadas en conductancias -conductance-based synapses*), pero esencialmente tienen un breve efecto en el potencial postsináptico, que por lo general no es de por sí suficiente para hacer disparar la neurona cortical. Es a través de la integración de múltiples entradas sinápticas que estas pequeñas despolarizaciones pueden sumar para llevar el potencial de membrana de la neurona a su umbral y así generar un potencial de acción. Estas múltiples entradas sinápticas convergen en una neurona, según el diseño de la *conectividad* de la red. Así, al principio de la simulación se definirá qué neuronas conectan con qué otras neuronas. La conectividad puede ser de tipo aleatorio, de modo que la intensidad de la conexión (la magnitud del cambio que se induce en el potencial de membrana de la neurona postsináptica) es la misma para todas las sinapsis, pero dos neuronas no están necesariamente conectadas sino que la existencia de una conexión se determina en función de una ley probabilística preestablecida. Otro tipo de conectividad que se usa habitualmente en los modelos es la conectividad de tipo global *(all-to-all connectivity)*, en cualquier par de neuronas de la red se verifica que éstas están mutuamente conectadas, pero la intensidad de su conexión puede variar según un patrón preestablecido (Fig. 29-2).

estarían silentes y no se regeneraría la corriente a través de la conectividad local que sostiene la actividad: se rompería la reverberancia (v. Material web, ejercicio de reflexión 21. De hecho, se ha propuesto la sincronía como un posible mecanismo de borrado de la memoria. Se han propuesto varias soluciones a este problema para la actividad persistente.

Por un lado, se han propuesto mecanismos que permitirían que la actividad persistente sostuviese un cierto grado de oscilaciones. En general, estos mecanismos introducen un mecanismo excitador lento adicional que puede mantener la reverberancia viva a través de los valles de las oscilaciones. Este sería el caso, por ejemplo, si la excitación sináptica en este circuito tuviese una componente lenta destacada. Esta componente lenta ha sido descrita en la fisiología cortical en las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato) de glutamato. Efectivamente, hay evidencia de que algunas subunidades de este receptor están abundantemente expresadas en la corteza prefrontal, enlenteciendo la dinámica de la excitación en esta área con relación a otras cortezas, y que el bloqueo de estos receptores en la corteza prefrontal de ratas induce déficits de memoria de trabajo. Otro ejemplo de un mecanismo de este tipo sería una corriente intrínseca despolarizante y dependiente de la actividad en las neuronas excitadoras, por ejemplo, una corriente catiónica activada por calcio, que –según se conoce– existe en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal. Cuando las neuronas dejan de disparar en el valle de la oscilación, esta corriente mantendría un nivel de despolarización suficiente mientras la inhibición remite, para que se regenere la actividad reverberatoria y se reinicie sostenidamente la actividad.

Otro grupo de mecanismos actúa estabilizando la actividad asíncrona en la red e impidiendo la generación de oscilaciones. La actividad persistente mantiene su alta sensibilidad a las oscilaciones, pero éstas son suprimidas por estos nuevos mecanismos. Entre ellos está la conectividad inhibidora entre neuronas inhibidoras. Estudios computacionales han determinado que si esta conexión es fuerte, el estado asíncrono de la red aumenta en estabilidad. Otros posibles mecanismos serían una inhibición en la corteza prefrontal con una dinámica parecida a la excitación y no más lenta, o la gran heterogeneidad sináptica y neuronal que es característica de la corteza cerebral. Este grupo de mecanismos no hace la actividad persistente robusta a las oscilaciones, sino que facilita que éstas no surjan. Las evidencias en favor de actividad oscilatoria durante los periodos mnemónicos de la memoria de trabajo cuestionan la solución del problema de las oscilaciones por esta vía exclusivamente.

2. Otro problema que surge al intentar simular una red de memoria de trabajo sostenida por reverberancia sináptica es el ajuste fino *(fine tuning)* que hay que realizar para conseguir que la red funcione según los requisitos de la tarea pero con tasas de disparo parecidas a las observadas electrofisiológicamente. Efectivamente, las neuronas en corteza prefrontal disparan en actividad persistente con tasas de disparo (< 50 Hz) muy por debajo de su tasa de saturación (~ 500 Hz), mientras que fuera del estado persistente tienen tasas de disparo relativamente elevadas (~ 5 Hz). Para ajustar estos datos, las redes basadas en reverberancia requieren un ajuste fino de las propiedades de la conectividad (v. Material web, ejercicio de reflexión 1).

Se ha propuesto que varios mecanismos identificados en la corteza cerebral pueden solucionar este problema por medio de introducir una saturación en la corriente de retroalimentación excitadora. Así, por ejemplo, los receptores NMDA tienen una gran afinidad por el glutamato y su actividad se saturaría para valores medios de disparo presináptico. Este aspecto se puede modelar en la red y efectivamente aumenta la robustez de la red operando a tasas de disparo bajas. Recientemente se ha visto también que el mecanismo de depresión sináptica a corto plazo produce una saturación aún más llamativa de la recurrencia sináptica y permite que la red opere robustamente con tasas de disparo muy bajas.

3. En los modelos que codifican una memoria continua (p. ej., la memoria espacial de las figuras 29-1 y 29-2, o la memoria vibrotáctil demostrada por Romo. Véase también el modelo en el Material web, ejercicios de reflexión 1 y 2), surge un grave problema de ajuste fino: el diseño de conectividad tiene que ser perfectamente homogéneo; cualquier tipo de heterogeneidad rompe el atractor lineal continuo y genera sólo un pequeño número de atractores discretos.

Este problema podría aliviarse dotando a las neuronas de la red con biestabilidad intrínseca, lo que aportaría mayor robustez a la red. También se ha mostrado cómo un mecanismo de homeostasis identificado en neuronas corticales *in vitro* puede usarse en la red para estabilizar el atractor continuo ante heterogeneidades. Así, en una red heterogénea algunas neuronas verían una tasa de disparo más elevada que la media debido a que están más cerca de los atractores discretos favorecidos por las heterogeneidades, y su mecanismo homeostático reduciría la intensidad de sus entradas sinápticas. La actividad continuada de este proceso llevaría a la estabilización de un atractor continuo a pesar de las heterogeneidades originales, que se habrían visto compensadas por un ajuste en la intensidad de las entradas a cada neurona.

4. Otra dificultad que se identificó en los modelos de actividad persistente sostenidos por excitación recurrente fuerte fue explicar el hecho experimental de que la actividad neuronal persistente era muy irregular, al menos tanto como la actividad de las neuronas fuera del estado persistente. En los modelos computacionales, la tasa de disparo elevada en actividad persistente se obtenía por un aumento de la corriente sináptica media, lo cual irremediablemente llevaba a un patrón de disparo más regular.

> Al exigir que un modelo de red biofísica funcione acorde con los datos neurofisiológicos y conductuales que se observan en los experimentos de memoria de trabajo, surgen varios problemas [oscilaciones, ajuste fino, irregularidad] que requieren la participación de otros mecanismos corticales [receptores NMDA, plasticidad sináptica, inhibición recurrente, homeostasis, etc.]. La consideración de las condiciones cognitivas en el modelo computacional lleva a identificar las posibles funciones de los distintos mecanismos neurofisiológicos en el circuito.

Estudios computacionales recientes han identificado mecanismos que permiten obtener actividad irregular en el estado persistente. Un posible mecanismo, aunque con proble-

mas de robustez, consiste en una inhibición local que compense el aumento local de excitación en actividad persistente pero que sostenga la actividad elevada a través de un aumento de las fluctuaciones de la corriente. Un mecanismo más robusto parece ser la plasticidad sináptica a corto plazo, ya sea la depresión sináptica o la facilitación sináptica.

Uno de los aspectos de los datos de experimentos neurofisiológicos en monos que es más difícil de integrar con este modelo de atractores para la actividad persistente es el hecho de que el patrón de activación de las neuronas de la corteza prefrontal durante el período de demora de la tarea muestra a menudo evidencia de una dinámica temporal: hay neuronas que muestran activaciones que sistemáticamente, en los varios ensayos de la tarea, se incrementan hasta el final del período, o que decaen, o que incluso tienen activaciones no monótonas que se reproducen en los distintos ensayos. Esta dinámica supone un problema en el contexto de la dinámica de atractores, puesto que esta se basa precisamente en la estacionariedad de la actividad de la red en estados de codificación estables (v. Recuadro 28-2). Se han propuesto modelos alternativos, que no se basan en la dinámica de atractores, para poder salvar esta dificultad. Son modelos de aparición muy reciente y que aún no han sido estudiados en la profundidad en que se ha investigado el modelo de atractores para la actividad persistente, pero son mecanismos muy sugerentes que con toda seguridad darán lugar a nuevos trabajos de investigación y, en última instancia, llevarán a definir aquellas pruebas experimentales críticas que permitirán discernir qué grupo de modelos describe mejor los datos experimentales.

Uno de estos modelos alternativos ha sido propuesto por Mongillo et al. y propone que los mecanismos de plasticidad sináptica a corto plazo, y en particular la facilitación sináptica, podrían conservar una memoria en el moldeado de la conectividad, sin reflejarlo en el nivel de actividad neuronal. Así, puesto que se ha visto que la constante de tiempo de la facilitación sináptica puede ser del orden de segundos, la red podría tener largos períodos sin actividad sostenida, pero cualquier reactivación transitoria revelaría la selectividad que imprimió el estímulo originalmente en esta conectividad plástica. Esta idea no se sustenta sobre un modelo de atractores, sino que aprovecha la dinámica transitoria de un mecanismo lento (facilitación sináptica). Un modelo conceptualmente distinto, que ha sido propuesto recientemente por el profesor Mark Goldman, propone que la actividad sostenida sería el resultado de promediar en el tiempo neuronas cuyas activaciones ocurren de forma transitoria durante el período de demora de la tarea. Para que esto pueda sostenerse, la red tiene que tener una estructura particular, de modo que dentro de la red recurrente uno pueda reorganizar las neuronas en grupos neuronales que revelan una estructura anterógrada: la activación del circuito prosigue una secuencia anterógrada, empezando con la activación de un grupo neuronal de inicio y finalizando la actividad en un grupo neuronal final. Las conectividades aparentemente recurrentes pero que esconden esta estructura anterógrada se pueden describir con *matrices no normales*.

En todos los modelos que se han descrito hasta este punto, la selectividad del circuito está definida *a priori*, posiblemente como fruto de mecanismos de aprendizaje durante la práctica de la tarea que modifican la intensidad de las conexiones sinápticas de la red (v. cap. 6, «Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición»). Existe un modelo, propuesto por Lisman et al., que se basa en la estabilización de atractores y que se distingue de todos los otros modelos propuestos en que no tiene una estructura de selectividad predefinida. Cualquier patrón que se imponga como activación inicial de la red se mantiene en actividad sostenida. Esto se consigue gracias a una propiedad particular de los receptores NMDA, según la cual la apertura de estos canales sinápticos en respuesta al glutamato sólo es efectiva si ocurre cuando la neurona postsináptica está en un estado despolarizado (v. nota siguiente). De este modo, La activación inicial despolariza un grupo arbitrario de neuronas, las cuales a partir de ese momento interaccionan por reverberancia sináptica entre ellas y no con las otras neuronas de la red, que por no haber sido despolarizadas no son sensibles al glutamato que les llega de sus vecinas activas. La selectividad de la actividad persistente se establece, por lo tanto, en el mismo momento del estímulo, y no está prefijada en la red neuronal.

> Tal como hemos visto en el capítulo 2, los canales de NMDA están bloqueados por magnesio extracelular. Estos iones se interponen en el poro del canal e impiden el flujo de iones cuando el canal se abre en respuesta a glutamato. Cuando la neurona se despolariza, los cationes de magnesio se separan del canal y el canal NMDA puede mediar una despolarización postsináptica. Esta propiedad ha resultado muy sugerente en varios contextos, puesto que muestra un mecanismo muy claro en que se asocia la actividad presináptica y postsináptica. Sólo si ambas neuronas están activas el canal NMDA abriría la comunicación entre ellas.

Hasta aquí se ha mostrado cómo un modelo computacional definido al nivel celular y sináptico, pero al que se exige una función cognitiva según una estructura de tarea predefinida, lleva a entender o definir las funciones de mecanismos celulares y sinápticos en el contexto cognitivo. Para ello, el modelo se relaciona sobre todo con los datos de neurofisiología y conducta en monos que realizan tareas simples de memoria de trabajo. Sin embargo, también este modelo se puede relacionar con datos conductuales y de neuroimagen en seres humanos. Un aspecto del comportamiento que puede estudiarse con estos modelos, por ejemplo, es la precisión con que se almacena una posición espacial en memoria de trabajo. Estudios conductuales en monos y en seres humanos han demostrado que la precisión con que se recuerda una posición espacial se degrada con el tiempo de memorización, de modo que la desviación de la posición recordada aumenta como la raíz cuadrada del tiempo. Este mismo efecto se ha observado en la red de atractor continuo para la memoria de trabajo espacial. Repitiendo la simulación múltiples veces se observa cómo el centro de activación de la red se desplaza a lo largo de los distintos ensayos de forma aleatoria, llegando a distintos puntos al final del período de demora (Fig. 29-21), los cuales se distribuyen de forma gaussiana con desviación estándar proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de espera. No hay

evidencia neural directa de que este tipo de actividad de red esté en la base de la pérdida de precisión mnemónica en tareas de memoria de trabajo espacial, pero el modelo sugiere un mecanismo concreto que puede ser puesto a prueba experimentalmente.

> Existen varios modelos alternativos al modelo de atractores con selectividad determinada por la arquitectura de la red. Por un lado, se han propuesto modelos que aprovechan dinámicas transitorias, basadas en mecanismos fisiológicos lentos (facilitación sináptica) o en secuencias de activación en redes efectivamente anterógradas. Por otro lado, la selectividad puede surgir momentáneamente a partir de las propiedades de desbloqueo por despolarización de los receptores NMDA, en lugar de estar grabada en la arquitectura de conectividad de la red.

Otro importante aspecto conductual de la memoria de trabajo sometido a estudios computacionales es la capacidad. Múltiples estudios conductuales han demostrado que en tareas que requieren almacenar temporalmente varios estímulos de forma simultánea, sin ayuda de estrategias verbales o geométricas, los seres humanos empiezan a cometer errores a partir de aproximadamente cuatro elementos. Esta limitación de la memoria de trabajo parece desempeñar un papel fundamental en múltiples operaciones cognitivas y de hecho explica parte de la variabilidad entre seres humanos en tests de inteligencia fluida. Por esta razón, el estudio de las condiciones explícitas que limitan la capacidad de la memoria de trabajo ha sido un campo de investigación muy activo últimamente en psicología. Una tarea típica que se ha usado se ilustra en la figura 29-3 A: los participantes en el estudio se sientan delante de una pantalla y completan múltiples ensayos de una tarea que consiste en mantener la vista fijada sobre una cruz central a lo largo de todo el ensayo, y recordar la posición de cierto número de estímulos (en la Fig. 29-3 A son cuatro estímulos) que se presentan brevemente (durante menos de 1 segundo). Al cabo de un periodo de demora tras la desaparición de los estímulos (típicamente 3-5 segundos) aparece un signo de interrogación en la pantalla y los participantes tienen que responder con el teclado si el signo de interrogación aparece o no sobre una de las posiciones que ocuparon los estímulos. Esta tarea es fácil cuando se presentan uno o dos estímulos, pero resulta muy difícil cuando hay más de cinco estímulos para recordar. Contando los números de aciertos y de errores y los tipos de errores es posible estimar la capacidad de la memoria de trabajo espacial, el número de elementos que se pueden almacenar simultáneamente. Se ha visto que este número se relaciona bien con los resultados en otros múltiples tests cognitivos en seres humanos.

Recientemente también se ha abordado esta cuestión desde los modelos de red biofísica con actividad persistente. Varios estudios han demostrado que las redes de atractores pueden codificar simultáneamente varios estímulos en la tasa de disparo persistente de la población, y es posible determinar qué mecanismos son responsables de la limitación en la capacidad de esta red. En los modelos de atractores que se han

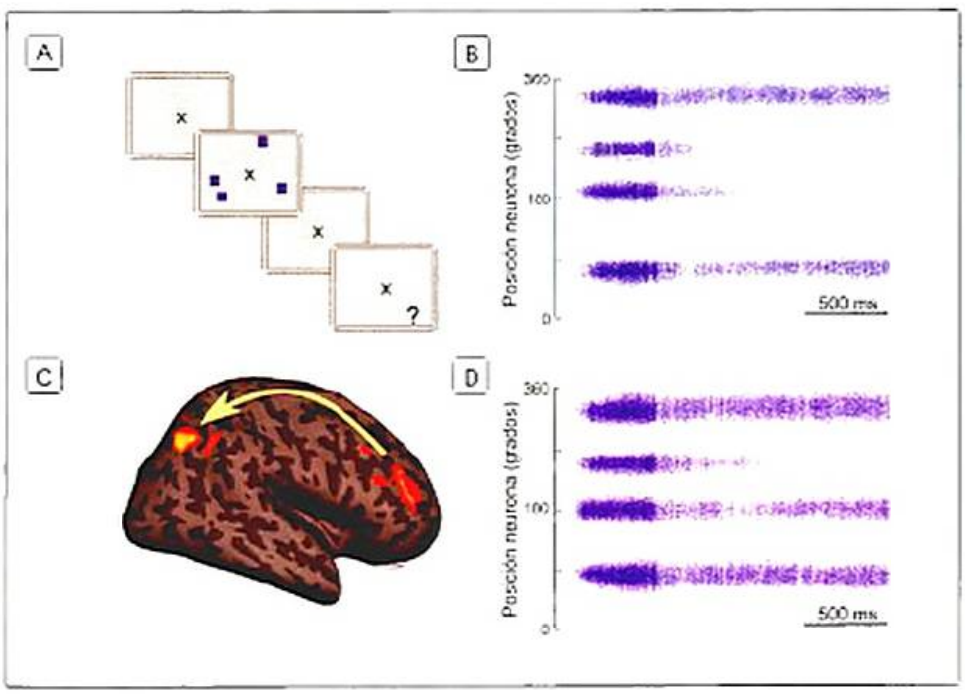


Figura 29-3. Modelo para estudiar la capacidad de la memoria de trabajo. **A)** Diagrama ilustrativo de una tarea típica para investigar la capacidad de la memoria de trabajo espacial. Cada ensayo de la tarea se divide en cuatro fases: primero, un periodo de fijación en el que hay que mantener la vista fijada sobre una cruz central; después, un breve periodo (< 1 segundo) de estímulo sensorial en el que se presentan simultáneamente un número de estímulos visuales (típicamente, menos de seis); seguidamente, desaparecen los estímulos y el participante mantiene la vista sobre la cruz de fijación durante el periodo de demora (3-5 segundos), hasta que aparece un signo de interrogación preguntando si alguno de los estímulos previos apareció sobre esa posición. **B)** Respuesta de una red ante cuatro estímulos simultáneos. La red es la misma que se presentó en la figura 29-2 y es capaz de mantener información sobre dos de los cuatro estímulos presentados durante todo el periodo de demora. El rectángulo gris marca el periodo de presentación de los estímulos. **C)** En un estudio de neuroimagen, Edin et al. (2009) identificaron el área prefrontal dorsolateral como posible control de la capacidad de memoria del área mnemónica en la corteza parietal posterior, según las predicciones del modelo. **D)** Cuando el modelo que se ilustra en B recibe una entrada homogénea no selectiva de una red de control, su capacidad aumenta y es capaz de almacenar más estímulos (en esta simulación se almacenan tres de cuatro, mientras que sin la señal de control en el panel B se almacenaban dos de cuatro).

> Los modelos de red biofísica también se relacionan directamente con estudios en seres humanos. Por un lado, se pueden establecer relaciones entre los resultados de las simulaciones y aspectos cuantitativos del comportamiento, por ejemplo, la precisión de la memoria de trabajo. Por otro lado, el modelo puede hacer predicciones con relación a la interacción de varias áreas durante la tarea cognitiva, y estas predicciones pueden ponerse a prueba en experimentos de resonancia magnética funcional.

presentado en este capítulo, varios estímulos pueden mantenerse en actividad persistente, pero la inhibición mutua que ejercen las distintas poblaciones activas puede impedir el sustento de todas las activaciones de forma estable (Fig. 29-3 B). La inhibición es en estos modelos uno de los mecanismos que limita la capacidad en actividad persistente, según observaron Edin et al. También identificaron un mecanismo novedoso para la regulación dinámica de la capacidad de memoria de trabajo: si otra área se activa y despolariza ligeramente la red de memoria de trabajo, su capacidad aumenta (Fig. 29-3 D). Así, la red estaría diseñada para gestionar situaciones habituales de baja carga de memoria de trabajo, y podría rápidamente adaptarse a condiciones de alta exigencia mnemónica sólo con activar un área de control. Este resultado, que surge de la simulación de redes neuronales biológicas, se puso a prueba en un experimento de memoria de trabajo en seres humanos con resonancia magnética funcional, y pudo identificarse en la corteza prefrontal dorsolateral una posible fuente de esta señal de control (Fig. 29-3 C). Efectivamente, las diferencias de activación de esta área entre los participantes explicaban parte de la variabilidad en su rendimiento en la tarea, y se correlacionaban bien con las activaciones del área parietal de memoria de trabajo sólo en el caso de los ensayos de alta carga de memoria de trabajo, tal como el modelo predecía.

TOMA DE DECISIONES

Evidencia experimental

La tarea de discriminación de dirección del movimiento de puntos erráticos permitió a Newsome y Shadlen describir las bases neuronales del proceso de toma de decisiones en el cerebro de los monos. En esta tarea, un primate no humano (habitualmente monos *rhesus*) tiene que decidir, entre dos posibles direcciones de movimiento diametralmente opuestas que se le plantean, cuál representa mejor el movimiento errático medio de pequeños puntos luminosos que aparecen visualmente en la pantalla (Fig. 29-4). Las condiciones de estudio interesantes son aquellas en las que el mono tiene dificultad para identificar la dirección dominante del movimiento debido a que sólo un pequeño porcentaje de los puntos se mueven coherentemente (coherencia del movimiento baja). En estas condiciones, el mono mira atentamente al estímulo durante centenas de milisegundos y llega a una decisión en función de la evidencia que observa. El hecho de que el mono invierta un tiempo relativamente largo en determinar

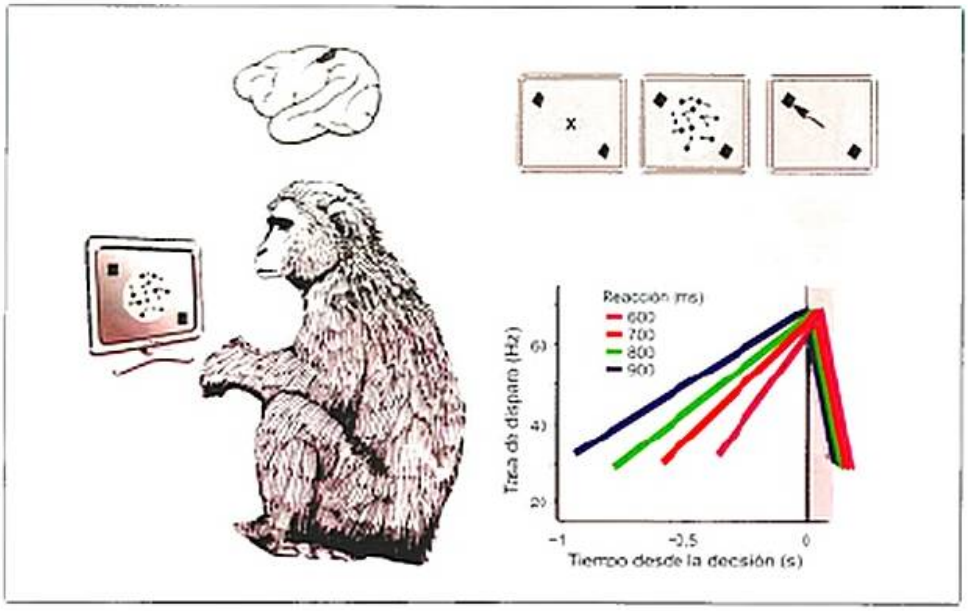


Figura 29-4. La toma de decisiones en tareas de discriminación sensorial sencillas ha sido estudiada electrofisiológicamente en monos rhesus (*macaca mulatta*). Aquí se representa el protocolo de una tarea de tiempo de reacción para la discriminación del movimiento visual. El mono empieza la tarea fijando la vista en una cruz central. A continuación aparecen dos puntos en la pantalla, uno está dentro del campo receptivo de las neuronas del área intraparietal lateral (v. región marcada en el cerebro) que se registra, y el otro está diametralmente dispuesto respecto al punto de fijación. Estos puntos están presentes hasta el momento de la reacción motora del mono. Seguidamente, un estímulo visual compuesto por multitud de puntitos luminosos en movimiento errático se presenta en la fóvea, alrededor del punto de fijación. La tarea del mono consiste en identificar en qué dirección se mueven la mayoría de los puntos en promedio, estando las dos alternativas determinadas por los puntos fijos que están visibles en la periferia. En el momento en que el mono toma una decisión respecto a cuál es el movimiento dominante, realiza un movimiento ocular sacádico para fijar el punto fijo periférico correspondiente. Aquí se ilustra de forma esquemática la actividad típica de una neurona en el área intraparietal lateral en ensayos de distinto tiempo de reacción (según los colores), en los que el mono decidió un movimiento hacia el campo receptivo de la neurona. La actividad de las neuronas de la corteza parietal posterior muestra un aumento progresivo de la tasa de disparo mientras el mono valora la evidencia en favor de la opción que prefieren estas neuronas. Este aumento es tanto más rápido cuanto más rápida sea la respuesta del mono, y la respuesta acontece para un valor de la tasa de disparo de la población aproximadamente constante.

su decisión permite estudiar ese proceso en la actividad neuronal. Los estudios neurofisiológicos han identificado varias áreas corticales que participan en la toma de decisiones asociada a esta tarea. Por un lado, se ha estudiado mucho la actividad en el área temporal media (área MT/V5) puesto que sus neuronas responden robustamente al movimiento visual (v. cap. 10). Se ha propuesto que las neuronas de esta área codifican la evidencia sensorial sobre la que el mono basa su decisión perceptiva, pero no reflejan actividad claramente asociada al proceso de toma de decisiones (v. cap. 27). Así, las neuronas del área temporal media muestran cambios en su tasa de disparo esencialmente en respuesta a cambios de velocidad que ocurren instantáneamente en el estímulo visual. Las neuronas del área temporal media exhiben selectividad a la dirección del movimiento, de modo que cada una de ellas tiene una dirección preferida y su tasa de disparo es máxima cuando el estímulo contiene movimiento en esa dirección. En la tarea del experimento, dos subpoblaciones del área temporal media estarían especialmente implicadas, aquellas que tienen por dirección preferida a cada una de las dos direcciones que se dan como posible respuesta al mono. Puesto que cada una de estas poblaciones representa en su tasa de disparo cuánta evidencia momentánea existe en favor de cada una de las direcciones en cuestión, la tarea consiste en observar cuál de las dos poblaciones tiene una tasa de disparo mayor en promedio durante el tiempo de decisión de la tarea.

Las neuronas que parecen llevar a cabo la integración de la evidencia sensorial que se representa en el área temporal media han sido halladas en la corteza parietal posterior, en el área intraparietal lateral. Estas neuronas muestran cambios progresivos en su tasa de disparo, de modo que incrementan su tasa de disparo tanto más rápidamente cuanta más evidencia (coherencia de movimiento de los puntos) en favor de su decisión preferida contiene el estímulo. Este importante hallazgo llevó a Shadlen y Newsome a proponer que esta actividad refleja el proceso neuronal de la toma de decisiones: las neuronas en área intraparietal lateral aumentan su tasa de disparo según la evidencia que les provee el área temporal media, de tal modo que distintas poblaciones «acumulan evidencia» en favor de las distintas opciones de decisión en su tasa de disparo (Fig. 29-4). En cuanto una de estas poblaciones alcanza una tasa de disparo umbral, el mono cristaliza la decisión que esta población representa, y ésta se transmite a los centros motores.

> Estudios neurofisiológicos en monos durante una tarea sensoriomotora sencilla de discriminación de movimiento visual han permitido identificar la actividad neuronal asociada con el proceso de toma de decisiones. La tasa de disparo de neuronas en el área sensorial mediotemporal o área V5 codifica la evidencia sensorial instantánea en función de la cual debe formarse la decisión. En el área intraparietal lateral las neuronas acumulan y almacenan esta evidencia sensorial en sus tasas de disparo hasta que alcanzan el umbral que determina la decisión categórica.

Múltiples trabajos han completado la descripción de cómo se desarrolla el proceso neuronal de toma de decisiones en el cerebro. Se ha visto que este proceso es más susceptible a cambios de evidencia que ocurren al principio que al final del periodo de decisión. También se ha demostrado que las decisiones del mono pueden sesgarse con estimulación eléctrica débil en el área intraparietal lateral, demostrando una relación causal entre la actividad neuronal que se representa en esta área y la decisión que toma el mono.

Modelos computacionales

Desde la psicología se han formulado modelos matemáticos abstractos para dar cuenta de las relaciones cuantitativas entre medidas conductuales durante tareas de toma de decisión. Así, el proceso de toma de decisiones puede formalizarse según el análisis secuencial. Una medida interna del sistema que puede representar de forma abstracta la tasa de disparo de una neurona o de una población, a la que se denominará *evidencia*, contiene información instantánea y ruidosa acerca de dos estímulos sensoriales alternativos. A partir de esta medida ruidosa de evidencia, se construye una variable de decisión que consigue distinguir pequeños sesgos en la señal de evidencia para llegar a una decisión. Se ha visto que variables de decisión construidas según modelos de muestreo secuencial describen bien los datos psicofísicos. En estos modelos muestras secuenciales de evidencia se acumulan en el tiempo en una variable de decisión, hasta que ésta llega a un umbral que determina la decisión. Existen varias variantes de modelos de muestreo secuencial. Uno de los primeros en proponerse fue el modelo de difusión de Ratcliff, que permite asociar la variable de decisión a un proceso de caminante errático (*random walk*) y a un proceso de difusión (Fig. 29-5A). Estos modelos logran reproducir la relación inversa entre velocidad de reacción y precisión, así como también el tiempo de reacción característico de las respuestas erróneas en esta tarea. Para una descripción más detallada de estos modelos se remite al lector al trabajo de revisión de Roger Ratcliff y Philip Smith.

Recientemente, Xiao-Jing Wang ha propuesto un modelo de red biofísica que demuestra que, basándose en los mecanismos celulares y sinápticos conocidos, la actividad neuronal en circuitos de la corteza cerebral puede reflejar una dinámica acorde con los modelos probabilísticos de muestreo secuencial. Esta red se aprovecha de los mecanismos descritos antes en este capítulo para el caso de la memoria de trabajo en un circuito con excitación e inhibición recurrentes fuertes. En este caso, sin embargo, la estructura de la tarea se expresa de forma más natural en una red con dos subpoblaciones, una para cada una de las posibles respuestas del mono (Fig. 29-5B). Las neuronas excitadoras que pertenecen a la misma población se conectan más fuertemente entre ellas que con neuronas de la población opuesta. De un modo análogo a como se ha visto en el apartado anterior para la memoria de trabajo, la red es capaz de mantener actividad elevada en una población mientras suprime fuertemente la actividad en la otra población. Este régimen es el que se ha dado en llamar *winner-take-all*, y se aprovecha en esta red para tomar una decisión (v. Material web. Ejercicio de reflexión 3, una demostración de modelo de toma de decisiones). De este modo, aun en el caso en el que el estímulo que se aplica a la red sea el mismo para las dos poblaciones (sería el caso de movimiento de coherencia cero, en el que no existe evidencia sensorial que favorezca a una de las

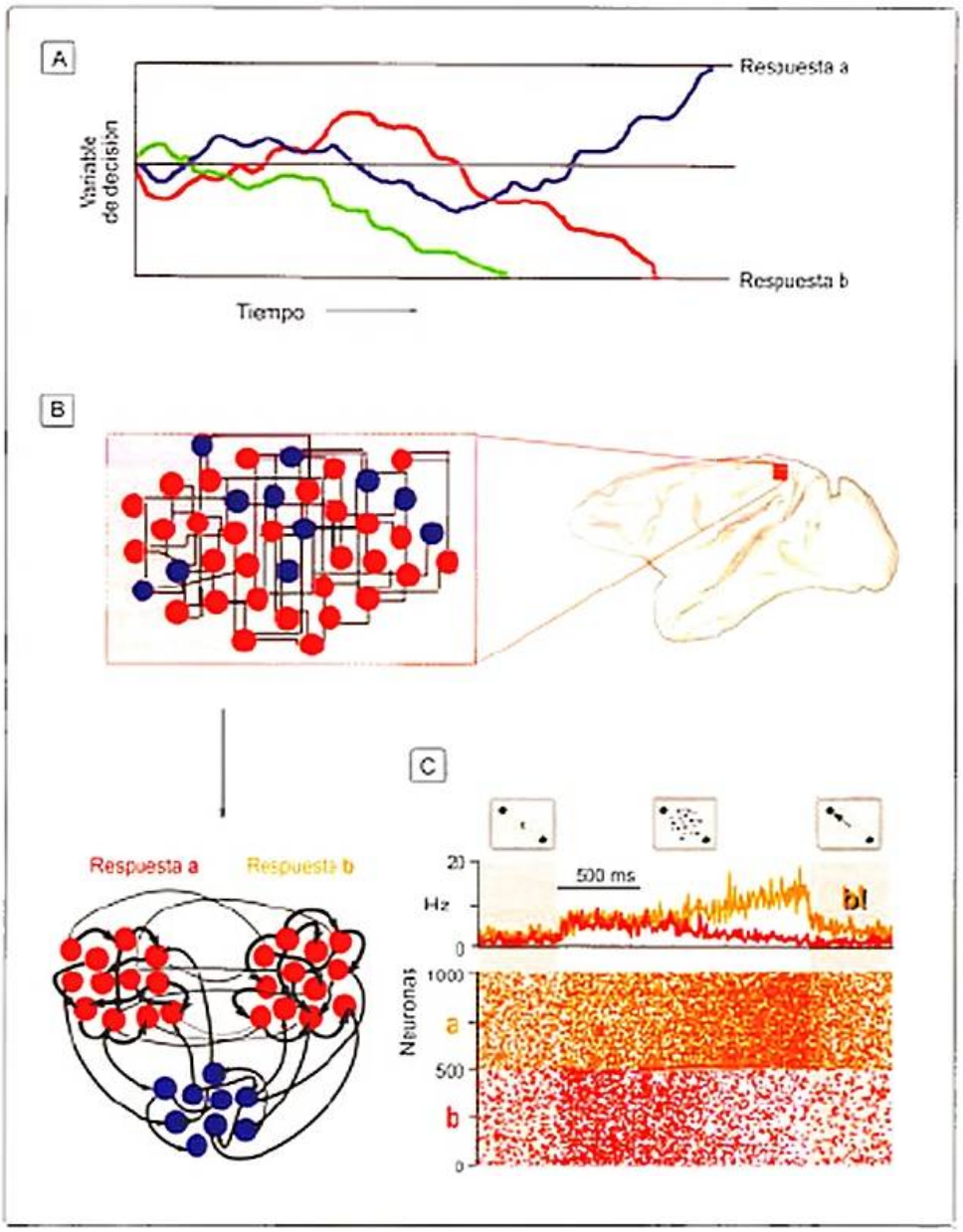


Figura 29-5. Modelos de toma de decisiones entre dos opciones, a y b. **A)** Modelo de difusión de Ratcliff, según el cual una variable de decisión acumula la evidencia contenida en una representación ruidosa del estímulo. Cuando la variable de decisión llega al correspondiente umbral, se toma la decisión, puesto que la evidencia acumulada favorece una de las dos opciones. En color se muestran tres posibles trayectorias de la variable de decisión en tres ensayos distintos de la tarea. **B)** Estructura de un modelo de red biofísica para la toma de decisiones (v. Wang, 2002). El modelo simula un circuito local de la corteza parietal posterior del mono, compuesto por un gran número de neuronas excitadoras e inhibidoras (parte superior). Dentro de esta red complicada existe una estructura de conectividad, de modo que las neuronas se conectan más fuertemente si codifican la misma opción (se representa aquí la intensidad de una conexión por el grosor de las líneas de conexión). Puesto que se supone una tarea con dos opciones alternativas, la red contiene dos subpoblaciones discretas de neuronas excitadoras y una población inhibidora (parte inferior). Con esta conectividad se puede simular la red según la tarea descrita en la figura 29-4. **C)** Se muestra la actividad de toda la red a lo largo de la tarea como la actividad neuronal media (parte superior) y como los potenciales de acción emitidos por cada neurona en el rastergrama (parte inferior). En un periodo inicial la red evoluciona de forma autónoma, hasta que externamente se aplica un estímulo igual a ambas poblaciones de la red (periodo de estímulo en movimiento, zona sin sombreado gris; se supone que el estímulo no contiene ninguna señal de movimiento, se trata de un movimiento errático sin ninguna coherencia!). Cuando este estímulo se retira, la red vuelve a su nivel de actividad basal (segunda zona sombreada gris). Durante el periodo de estimulación, las dos poblaciones de la red compiten por imponerse y, al cabo de algunas centenas de milisegundos, una de las poblaciones adquiere ventaja por fluctuaciones aleatorias y consigue una alta tasa de disparo en detrimento de la otra población (régimen *winner-take-all*). En distintas realizaciones del experimento la población ganadora podría ser distinta, y el tiempo en que se consigue cierta diferencia de actividad entre las poblaciones –que podría definirse como el tiempo de reacción– también sería distinto. De este modo, puede estudiarse cómo este tipo de dinámica con mecanismos fisiológicos bien definidos explica aspectos cuantitativos del comportamiento en estas tareas.

dos poblaciones), la red acabará decidiendo por sí sola qué población activar en función de fluctuaciones estocásticas (fig. 29-5 C). Esta decisión puede ser además muy lenta, ajustando los datos de tiempo de reacción y rendimiento conductual en esta tarea, puesto que la dinámica de la red se basa principalmente en corrientes excitadoras mediadas por el receptor NMDA de glutamato. También puede conseguirse una dinámica lenta a nivel de red aunque las sinapsis sean rápidas de tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), si el sistema está ajustado para residir muy cerca del punto de bifurcación (v. Recuadro 29-2) en el que emerge el régimen *winner-take-all*.

Este modelo es capaz de establecer un vínculo entre los mecanismos celulares y sinápticos de la corteza y el proceso de toma de decisiones. Una predicción que hace el modelo es que un pulso de evidencia (un breve instante de coherencia en el movi-

miento visual) tendrá distinto impacto en la actividad neuronal del área de decisión en función de que se presente al principio o al final del tiempo de valoración del estímulo. Efectivamente, en el modelo las dos poblaciones están equilibradas al principio del período de estímulo y es entonces cuando son más sensibles a pequeñas fluctuaciones en la evidencia que les llega. Cuando ya está avanzado el intervalo de valoración, sin embargo, la red ya ha definido una población ganadora, que está rápidamente accediendo a su atractor estable y en esos momentos es poco influenciable por entradas fluctuantes. Huk y Shadlen confirmaron esta predicción experimentalmente, aunque destacan que también puede ser compatible con otras explicaciones mecanísticas.

> Un modelo de red de atractores biofísica en el régimen de *winner-take-all* describe tanto la fisiología de neuronas en el área intraparietal lateral como los parámetros de conducta en la toma de decisiones de una tarea de discriminación de movimiento visual. El modelo aproxima al nivel fisiológico modelos de muestreo secuencial, más abstractos, que ajustan los parámetros conductuales sin preocuparse de su base biológica.

INTEGRACIÓN DE PROCESOS COGNITIVOS

Experimentos

En la década de 1960 Vernon Mountcastle diseñó una tarea de discriminación de frecuencias vibrotáctiles que en manos de Ranulfo Romo se ha convertido en un paradigma experimental fundamental para estudiar las bases neurales de un proceso cognitivo completo, desde aspectos sensoriales hasta la ejecución motora. Se aplica un estímulo vibrotáctil de frecuencia f_1 sobre la yema del dedo de un mono, y –tras un período de demora– se aplica un segundo estímulo de frecuencia f_2. Para obtener la recompensa, el mono tiene que indicar si la segunda frecuencia es mayor o menor que la primera por medio de unos pulsadores. Registros electrofisiológicos en monos que realizan esta tarea han demostrado que la codificación del estímulo f_1, su retención a través del período de demora, la comparación con f_2 y la decisión sobre qué acción motora ejecutar se distribuyen ampliamente a través de múltiples áreas corticales (Fig. 29-6). Hay algunas áreas que desempeñan una función nítida, por ejemplo, el área somatosensorial primaria S1, que representa el estímulo que está accesible a los sentidos (f_1 o f_2, según el momento), o el área motora primaria, que prepara y ejecuta la respuesta motora. Sin embargo, las áreas intermedias muestran en mayor o menor grado codificaciones superpuestas de las señales sensoriales, mnemónicas, de comparación o de decisión, que sugieren una computación distribuida más que un fraccionamiento del proceso en subprocesos asignados individualmente a las áreas. Sí existen ciertas regularidades que permiten enfatizar el papel de la corteza prefrontal dorsolateral en la retención de f_1 (memoria de trabajo) o el de la corteza premotora ventral y medial en el proceso de comparación (f_1-f_2) para la toma de decisiones. Así, una fracción de neuronas registradas en la corteza premotora mostró una tasa de disparo durante la presentación del segundo estímulo que se correlacionaba con la diferencia entre frecuencias f_1-f_2, más que con f_1 o con f_2. Este cuerpo de trabajo está resultando fundamental para abordar el problema de la coordinación de funciones entre áreas corticales y para estudiar la continuidad en la codificación neuronal entre distintas fases de una tarea sensoriomotora simple.

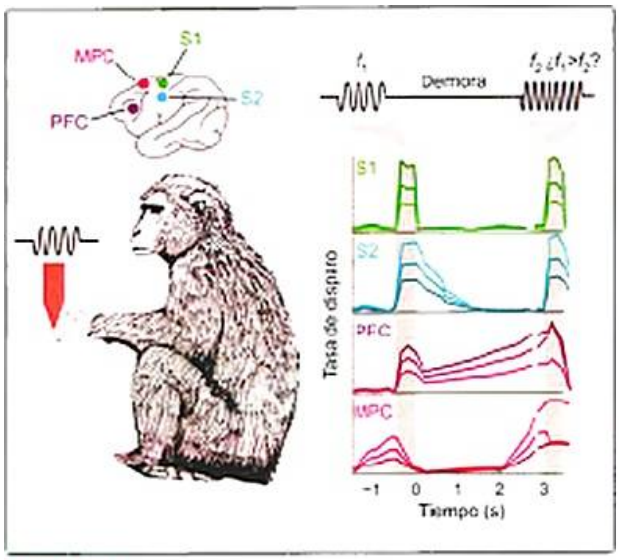


Figura 29-6. Experimento de discriminación vibrotáctil en dos intervalos. Se entrena a los monos para discriminar dos vibraciones que se les aplican mecánicamente sobre la yema del índice de la mano, separadas por un intervalo de demora de 3 segundos. Si la segunda vibración (de frecuencia f_2) es más rápida que la primera (frecuencia f_1), el mono pulsa un pulsador; si, en cambio, es más lenta, pulsa otro pulsador. Cuando el mono está entrenado, se le implantan electrodos en distintas áreas del cerebro: área somatosensorial primaria (S1), área somatosensorial secundaria (S2), corteza prefrontal lateral (PFC) y corteza premotora medial (MPC). La actividad de las neuronas en estas áreas corticales depende fuertemente de la fase de la tarea. En la figura se representa, esquemáticamente, la actividad de neuronas características de cada área cortical. Así, las neuronas en cortezas sensoriales S1 y S2 responden robustamente a la presencia física de los estímulos (períodos sombreados en gris) y además lo hacen de forma paramétrica en función de la frecuencia del estímulo (los distintos tonos de un mismo color representarían distintos valores de frecuencia vibrotáctil; f_1 en el primer intervalo gris, y f_2 en el segundo. Nótese que en S2, y no en S1, la relación entre f_1 y la tasa de disparo puede tener pendiente negativa). Una fracción de las neuronas de la corteza prefrontal muestra actividad durante el período de demora que mantiene codificada la frecuencia del estímulo f_1. Las neuronas de la corteza premotora medial adquieren selectividad al estímulo f_1 al final del período de demora, y durante el período del segundo estímulo categorizan el ensayo según $f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$. Aunque este patrón de activaciones caracteriza cada una de las áreas, se da un solapamiento importante y también se observa categorización según f_2-f_1 en la corteza prefrontal, o algo de actividad durante el período de demora en S2.

Se expondrá aquí el aspecto integrador de esta tarea, sin abundar en las importantes contribuciones que ha hecho este experimento también al estudio de los procesos aislados que componen la tarea completa. Efectivamente, los experimentos del profesor Romo han estimulado múltiples investigaciones acerca de las bases neuronales y computacionales de la memoria de trabajo o del proceso de toma de decisiones.

La memoria de la primera frecuencia f_1 de la tarea está codificada en la actividad de neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral de un modo particular: según f_1 aumenta, la tasa de disparo de las neuronas de la corteza prefrontal durante el período de demora de la tarea aumenta o disminuye progresivamente. Este tipo de codificación se ha dado en llamar *memoria de trabajo paramétrica* y sus mecanismos han sido estudiados en varios modelos computacionales de modo análogo a como se ha explicado en el apartado anterior para la memoria de trabajo espacial. No se expondrán aquí estos trabajos. En lo que respecta al proceso de toma de decisiones, esta tarea también aporta elementos importantes, aunque no ha sido diseñada para estudiar en detalle los procesos neuronales subyacentes: los estímulos son suficientemente distintos para que distinguirlos no implique largos períodos de valoración de la evidencia sensorial, de modo que los monos deciden la respuesta motora muy rápidamente tras la presentación del estímulo f_2.

> El experimento de discriminación vibrotáctil de Ranulfo Romo proporciona una visión integradora única acerca de la coordinación de la actividad neuronal en varias áreas corticales durante las fases diferenciadas de la tarea. A grandes rasgos, la memoria del estímulo reside principalmente en la corteza prefrontal lateral, y la comparación de los dos estímulos se observa en la corteza premotora medial. Los datos, sin embargo, apoyan una computación distribuida, más que una asignación nítida de funciones discretas a las distintas áreas.

Modelos computacionales

Se han propuesto varios modelos computacionales para estudiar cómo los circuitos prefrontales almacenan la identidad del estímulo f_1 en esta tarea. De modo parecido a como se ha señalado en el apartado anterior, el problema reside en buscar un sustento fisiológico a un atractor continuo, o a una aproximación razonable a un atractor continuo, que sea capaz de almacenar un valor arbitrario de frecuencia f_1. Muchas de las consideraciones efectuadas en el apartado anterior para los modelos de memoria de trabajo espacial también se aplican a los modelos de memoria de trabajo paramétrica y no se expondrán aquí estos modelos con detalle. En cambio, se presentarán modelos que proponen qué mecanismos pueden sustentar la integración de procesos en esta tarea, desde la memoria de f_1 a la comparación de f_2 y f_1.

Se han propuesto dos modelos, ambos basados en la dinámica de atractores, para describir hipótesis neuronales plausibles que permitirían a una población de neuronas comparar dos estímulos separados por un intervalo de tiempo. Por un lado, Machens et al. proponen un modelo en el que dos poblaciones de neuronas premotoras, que reciben la información sensorial de distintas poblaciones del área S2, se inhiben mutuamente. Una de las poblaciones se activa desde S2 tanto más fuertemente cuanto más grande sea la frecuencia del estímulo vibrotáctil, mientras que la otra población se activa más fuertemente con estímulos vibrotáctiles más lentos. El circuito se diseña con sumo cuidado para que exista un atractor continuo, de modo que las poblaciones pueden mantener de forma indefinida cualquier valor del estímulo que se les imprima durante la aplicación de f_1. En el momento de aplicación de f_2 se opera un cambio de conectividad funcional, de modo que se intercambian las poblaciones de S2 que excitan a las poblaciones premotoras. De este modo, la estimulación con el estímulo f_2 genera en el circuito premotor una señal que codifica la diferencia entre f_1 y f_2, que es la comparación sobre la que se basa la decisión para poder completar la tarea (Fig. 29-7). Este modelo consigue integrar los procesos de codificación, mantenimiento y comparación de estímulos en un mismo módulo cortical, mostrando así la flexibilidad de los modelos de atractores. El coste de esta versatilidad es la necesidad de operar cambios durante la tarea en la conectividad funcional. Los autores han propuesto esquemas que pueden dar viabilidad biológica a esta hipótesis.

En un segundo modelo, Miller y Wang proponen una alternativa al modelo anterior, en el que evitan el cambio en conectividad a través de segregar las poblaciones que se ocupan del mantenimiento y de la comparación. La población de memoria integra la señal sensorial para almacenar la identidad del estímulo en actividad reverberante (correlacionada con el valor de f_1), mientras inhibe a la población de comparación, que muestra actividad correlacionada con $-f_1$ durante el período de demora. Así, en el momento de presentación del estímulo f_2, la población de comparación representará el resultado de la comparación f_2-f_1 (Fig. 29-7). Este modelo consigue también establecer una continuidad plausible entre las distintas fases de la tarea (memoria y comparación), sin requerir cambios de conectividad y segregando las funciones en distintas poblaciones.

> Estos dos modelos consiguen respuestas similares al experimento sobre la base de dos mecanismos distintos. Esto sugiere que una reexaminación de los datos tomando estos dos modelos como guía podría permitir discernir entre estos dos principios computacionales alternativos.

La predicción del modelo de Machens et al. es que las neuronas mantendrían el signo de su selectividad (es decir, el hecho que disparan más ante un estímulo de frecuencia alta o ante uno de frecuencia baja) desde el período de estímulo al período de demora, mientras que el modelo de Miller y Wang predice que una fracción importante de neuronas, aquellas que codifiquen mejor la comparación, invertirán el signo de su selectividad al entrar en el período de demora. Precisamente, este estudio ha sido efectuado muy recientemente por Jun et al., quienes han visto que los datos de los experimentos de Romo no apoyan de forma inequívoca a uno de los dos modelos. Más estudios son necesarios para esclarecer la naturaleza computacional del proceso de comparación en esta tarea, pero esta interacción entre modelos y experimentos sirve aquí para ilustrar otro de los valores del trabajo computacional: algunos análisis particularmente reveladores sólo adquieren sentido cuando tienen detrás modelos que los plantean.

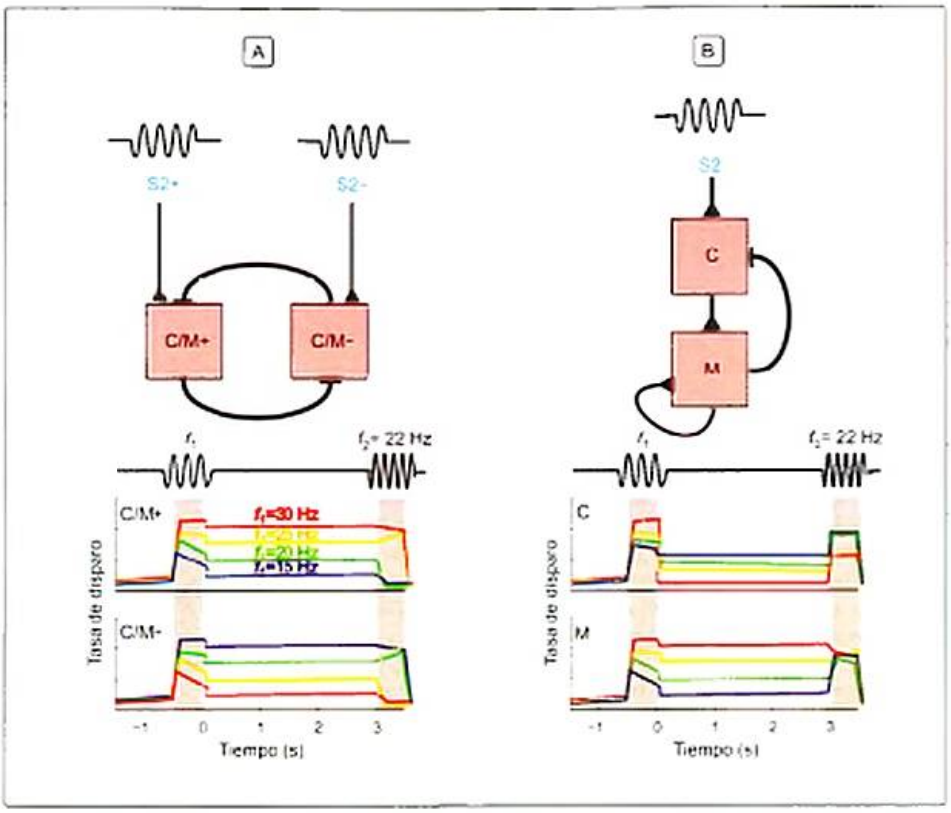


Figura 29-7. Dos modelos alternativos de almacenamiento y comparación en la tarea de discriminación vibrotáctil. **A)** El modelo de Machens et al. propone que dos poblaciones de la corteza premotora se inhiben mutuamente y reciben entradas de distintas poblaciones del área somatosensorial secundaria (S2). Estas poblaciones premotoras constituyen un atractor continuo (v. Recuadro 29-2) y pueden, por lo tanto, mantener activamente una representación del estímulo f_1 durante el periodo de demora entre la aplicación de los estímulos f_1 y f_2 (v. representación esquemática de la actividad para cada población premotora, respectivamente, en la parte inferior). En el momento de la comparación (estímulo f_2), hay un cambio de conectividad funcional y las entradas de S2 a las poblaciones premotoras se invierten (conexiones discontinuas en color gris). Esto hace que las neuronas del área premotora representen f_1-f_2 durante el periodo de comparación/decisión de la tarea. **B)** El modelo de Miller y Wang, en cambio, propone una segregación del proceso de memoria y del proceso de comparación en dos subpoblaciones de neuronas prefrontales, basándose en un principio de control integral por realimentación. La población M integra el estímulo f_1 que le llega de C y lo mantiene por reverberancia (v. apartado «Memoria de trabajo», en este capítulo) mientras inhibe de vuelta a la población C. El resultado de esta realimentación negativa es que las neuronas de C invierten su codificación del estímulo f_1: aquel estímulo que genera mayor actividad en C durante el primer estímulo se representa con menor tasa de disparo durante el periodo de demora. Así, cuando llega el segundo estímulo, las neuronas de C representan la combinación según f_2-f_1.

¡ Se han planteado dos modelos alternativos para explicar la continuidad entre memoria de f_1 y comparación f_2-f_1 en la tarea de discriminación vibrotáctil. Los distintos mecanismos que plantea cada modelo hacen predicciones distintas que permiten distinguirlos experimentalmente. Las predicciones plantean análisis experimentales que no se llevarían a cabo sin los modelos.

CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se ha demarcado una distinción entre los modelos de análisis y los modelos de síntesis y se han analizado distintos ejemplos de estos últimos aplicados a procesos como la memoria de trabajo y la toma de decisiones.

Uno de los aspectos vertebrales que ha tenido que haber quedado claro con la lectura del capítulo es que el objetivo de los modelos de síntesis es la integración de los resultados obtenidos a nivel celular con observaciones a nivel sistémico y aquellas obtenidas a partir de estudios de electrofisiología o de neuroimagen, mediante la formalización de hipótesis mecanicistas en simulaciones computacionales. Asimismo, también es importante que se haya entendido que dichos modelos computacionales nos permiten, por un lado, poner a prueba la congruencia causal de las interpretaciones mecanicistas ante los datos experimentales y, por otro lado, nos sirven de guía para el diseño de nuevos experimentos en base a su capacidad predictiva.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Amit DJ, Bernacchia A, Yakovlev V. Multiple-object working memory—A model for behavioral performance. Cereb Cortex 2003;13:435–43.

Amit DJ, Brunel N. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. Cereb Cortex 1997;7:237–52.

Aura J, Riekkinen P Jr. Blockade of NMDA receptors located at the dorsomedial prefrontal cortex impairs spatial working memory in rats. Neuroreport 1999;10:243–8.

Baddeley A. Working memory. Science 1992;255:556–9.

Barbieri F, Brunel N. Irregular persistent activity induced by synaptic excitatory feedback. Front Comput Neurosci 2007;1:5.

Brunel N. Persistent activity and the single-cell frequency-current curve in a cortical network model. Network 2000;11:261–80.

Brunel N, Wang X-J. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. J Comput Neurosci 2001;11:63–85.

Compte A, Brunel N, Goldman-Rakic PS, Wang X-J. Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. Cereb Cortex 2000;10:910-23.

Edin F, Klingberg T, Johansson P et al. Mechanism for top-down control of working memory capacity. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:6802-7.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 1989;61:331-49.

Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. Science 1971;173:652-4.

Goldman M. Memory without feedback in a neural network. Neuron 2009;61:621-34.

Hanks TD, Ditterich J, Shadlen MN. Microstimulation of macaque area LIP affects decision-making in a motion discrimination task. Nat Neurosci 2006;9:682-9.

Hansel D, Mato G. Existence and stability of persistent states in large neuronal networks. Phys Rev Lett 2001;86:4175-8.

Hansel D, Mato G. Short-Term Plasticity Explains Irregular Persistent Activity inWorking Memory Tasks. J Neurosci 2013;33:133-49.

Hernánez A, Zainos A, Romo R. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. Neuron 2002;33:959-72.

Huk AC, Shadlen MN. Neural activity in macaque parietal cortex reflects temporal integration of visual motion signals during perceptual decision making. J Neurosci 2005;25:10420-36.

Jan JK, Miller P, Hernández A et al. Heterogeneous population coding of a short-term memory and decision task. J Neurosci 2010;30: 916-29.

Kubota K, Niki H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. J Neurophysiol 1971;34:337-47.

Lisman JE, Fellous JM, Wang XJ. A role for NMDA-receptor channels in working memory. Nat Neurosci 1998;1:273-5.

Machens CK, Romo R, Brody CD. Flexible control of mutual inhibition: a neural model of two-interval discrimination. Science 2005;307:1121-4.

Miller P, Wang XJ. Inhibitory control by an integral feedback signal in prefrontal cortex: a model of discrimination between sequential stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:201-6.

Mongillo G, Barak O, Tsodyks M. Synaptic theory of working memory. Science 2008;319:1543-6.

Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M et al. Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. Nat Neurosci 2002;5:805-11.

Ratcliff R. A theory of memory retrieval. Psychol Rev 1978;85:59-108.

Renart A, Song P, Wang XJ. Robust spatial working memory through homeostatic synaptic scaling in heterogeneous cortical networks. Neuron 2003;38:473-85.

Renart A, Moreno-Bote R, Wang XJ, Parga N. Mean-driven and fluctuation-driven persistent activity in recurrent networks. Neural Comput 2007;19:1-46.

Rostman JD, Shadlen MN. Response of neurons in lateral intraparietal area during a combined visual discrimination reaction time task. J Neurosci 2002;22:9475-89.

Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. Nature 1999; 339:470-3.

Roxin A, Ledberg A. Neurobiological models of two-choice decision making can be reduced to a one-dimensional nonlinear diffusion equation. PLoS Comput Biol 2008;4:e1000046.

Wang H, Stradtman GG 3rd, Wang XJ, Gao WJ. A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:16791-6.

Wang XJ. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. J Neurosci 1999;19:9587-603.

Wang XJ. Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits. Neuron 2002;36:955-68.

Wilson HR, Cowan JD. A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. Biol Cybern 1973;13: 55-80.

Revisiones

Brody CD, Romo R, Kepecs A. Basic mechanisms for graded persistent activity: discrete attractors, continuous attractors and dynamic representations. Curr Op Neurobiol 2003;13:204-11.

Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Neurocomputational models of working memory. Nat Neurosci 2000;3 Suppl:1184-91.

Gold JI, Shadlen MN. The neural basis of decision making. Annu Rev Neurosci 2007;30:535-74.

Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. Neuron 1995; 14:477-85.

Ratcliff R, Smith PL. A comparison of sequential sampling models for two-choice reaction time. Psychol Rev 2004;111:333-67.

Romo R, Salinas E. Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. Nat Rev Neurosci 2003;4:203-18.

Tegnér J, Compte A, Wang XJ. The dynamical stability of reverberatory neural circuits. Biol Cybern 2002;87:471-81.

Wang XJ. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. Trends Neurosci 2001;24:455-63.

Libros

Brunel N. Network models of memory. En: Chow C, Gutkin B, Meunier D et al., eds. Les Houches 2003: methods and models in neurophysics. London: Elsevier, 2004.

Dayan P, Abbott LF. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. Cambridge: MIT Press, 2001.

O'Reilly RC, Munakata Y. Computational explorations in cognitive neuroscience: understanding the mind by simulating the brain. Cambridge: MIT Press, 2000.

La difusión de los avances y las aplicaciones en neurociencia cognitiva: necesidad, reto y responsabilidad

30

D. Bueno i Torrens, E. Bufill Soler, F. Colom i Victoriano, D. Redolar Ripoll, X. Sánchez Martínez y E. Vieta Pascual*

Resumen conceptual

- ✓ Los resultados en neurociencia cognitiva están empezando a influir poderosamente en la manera de pensar, de vivir y de ver el mundo y, en consecuencia, de organizarlo, lo que hace necesaria una mayor sociabilización de esta disciplina científica. El objetivo de la difusión de la ciencia es incrementar la cultura científica de la población a fin de dotar a la sociedad de los conocimientos necesarios para que la ciudadanía pueda contribuir a las decisiones colectivas con conocimiento de causa, en igualdad de derechos y también de responsabilidades, como requisito para fortalecer y profundizar los mecanismos democráticos. Así, en el contexto social actual, la difusión de la ciencia es una necesidad y, al mismo tiempo, un reto y una responsabilidad, dada la facilidad que existe para difundir ideas, opiniones y conocimientos difícilmente contrastables y verificables por los no especialistas.
- ✓ La difusión de la ciencia incluye comunicación y divulgación, y también opinión y conocimiento. A todo ello contribuyen tanto periodistas y escritores como científicos, que se convierten en los emisores del mensaje. Este mensaje debe reunir determinados requisitos para llegar fielmente y con efectividad a los receptores y para ser valorado por éstos. El mensaje, además, puede ser transmitido utilizando diversos medios: escrito (en papel –publicaciones periódicas y libros–, audiovisuales o electrónicos, cada uno de los cuales cuenta con su propio lenguaje expresivo, sus particularidades y su público potencial.
- ✓ En este capítulo se analizan aspectos relativos a la difusión de la ciencia y al reto y la responsabilidad que conlleva esa difusión, con algunos ejemplos de diversos campos científicos, en especial, de la neurociencia cognitiva, una disciplina cuya difusión adecuada es estrictamente necesaria por las implicaciones que tiene en la visión de nosotros mismos y de la sociedad, y en la gestión de la convivencia social, por ejemplo, en lo que respecta a cuestiones legales y sociosanitarias.

Objetivos de aprendizaje

- Definir los objetivos de la difusión científica.
- Distinguir entre divulgación y comunicación, y entre opinión y conocimiento.
- Conocer las bases conceptuales de la difusión de la ciencia.
- Entender la importancia de la difusión científica en el contexto histórico actual.
- Analizar el papel de la divulgación científica en la sociedad.
- Evaluar la importancia de los aspectos emocionales y racionales en la difusión de la racionalidad científica.
- Distinguir entre publicación científica y difusión de la ciencia.
- Describir los principales actores de la difusión de la ciencia –emisor, mensaje y receptores– y sus principales características.
- Enumerar los principales requisitos del mensaje científico.
- Conocer los principales medios de difusión científica y de documentación para esa difusión.

INTRODUCCIÓN

La ciencia tiene un impacto crucial en todos los aspectos de la vida, y a ella las personas confían buena parte de su futuro. Es suficiente con echar un vistazo a nuestro alrededor. Desde los objetos más cotidianos hasta los más sofisticados tratamientos biomédicos, pasando por las nuevas visiones filosóficas y humanistas de la sociedad y los nuevos paradigmas del derecho, como el concepto de culpabilidad o de libre albedrío, tienen su origen en la ciencia o son y serán consecuencia de

* Los autores de este capítulo constituyen un grupo de opinión interdisciplinar en neurociencias que, entre otras actividades, publica regularmente trabajos de difusión de la ciencia bajo el nombre colectivo de Cervell de Sis.

su avance. Paradójicamente, sin embargo, para muchas personas la ciencia es una gran desconocida y también una fuente de frecuentes confusiones e incontables contradicciones.

Por motivos obvios, no hay ninguna persona capaz de comprender e integrar todos los nuevos hallazgos. Sólo durante el año 2012 se publicaron más de tres millones de trabajos especializados en biología o medicina, de los cuales casi 28.000 correspondían a neurociencia y, de ellos, más de 1.500 a neurociencia cognitiva.[1] En estos trabajos la difusión de la ciencia encuentra su campo natural de actuación, aunque no siempre resulte sencillo explicar conceptos aparentemente complejos con un lenguaje llano sin que se pierda rigor y precisión, de forma ecuánime y científicamente contrastada, sin inducir interpretaciones capciosas o interesadas y, en cualquier caso, erróneas. La difusión científica comunica la situación de los trabajos de investigación que se realizan: en qué estado se encuentran, qué resultados se han obtenido, las conclusiones teóricas y prácticas de la comunidad investigadora, qué campos están dejando de tener interés para la comunidad, cuáles están emergiendo, etc. Lejos de lo que pintan los tópicos, el científico no es un ser aislado o individualista: no sólo vive *en* sociedad, sino que trabaja *para* la sociedad. El fin último de la ciencia es ayudar a mejorar la sociedad en la que vivimos. La sociedad es el fin último del trabajo del investigador y, como se analizará más adelante, la falta de conocimiento, aunque sea superficial, o los conocimientos sesgados sobre los trabajos de investigación y sus consecuencias para la sociedad pueden ser causa de rechazo social, así como también de patrocinios e inversiones.

> El objetivo de la difusión de la ciencia debe ser incrementar la cultura científica de la población a fin de dotar a la sociedad de los conocimientos necesarios para que toda la ciudadanía –o aquella que lo desee– pueda contribuir a las decisiones colectivas con conocimiento de causa, en igualdad de derechos y también de responsabilidades; es decir, comunicar y divulgar la ciencia como requisito para fortalecer y profundizar en los mecanismos democráticos.

LA CULTURA CIENTÍFICA

> Según define el diccionario de la Real Academia Española, la cultura es el «conjunto de conocimientos que permite a alguien desarrollar su juicio crítico», lo que, extrapolado a la ciencia, implica que la cultura científica es el conjunto de conocimientos de índole científica que permite a alguien desarrollar su juicio crítico. El término *cultura* procede del verbo latino *colere*, que significa *cultivar*.

El interés por la cultura nace del deseo del ser humano de cultivarse, de conocerse mejor a sí mismo y al ambiente que lo rodea desde todos los puntos de vista. Cabe distinguir el concepto de cultura del de información. La *información* se refiere exclusivamente a la posesión de una serie de datos. La *cultura*, en cambio, implica la capacidad de interpretar y elaborar adecuadamente la información que llega hasta uno, integrándola en un contexto más amplio; es decir, implica una cierta información previa que capacita a la persona para sacar partido a la nueva información que llega hasta ella, evitando equívocos y manipulaciones. La cultura, y en consecuencia también la cultura científica, es algo que hace al ser humano más libre e independiente, a la vez que lo enriquece y que facilita su desarrollo personal y su inclusión y participación social.

Sin embargo, a pesar de la justificada necesidad de hacer difusión de la ciencia, cabe decir que ésta no es apreciada del mismo modo ni por el mismo volumen de público que, por ejemplo, la literatura u otras manifestaciones culturales y artísticas, como se deriva, por ejemplo, del hecho de que sólo el 12,13 % de los libros leídos en España y el 10,8 % de los libros inscritos en el International Standard Book Number (ISBN) durante 2011 tuviesen contenidos científicos,[2] y a menudo esta difusión tampoco cuenta con el apoyo que debería. Un estudio publicado en mayo de 2012[3] valoró en una escala de 0 a 10 el nivel de interés individual declarado hacia los temas científicos, a partir de encuestas personales realizadas en diversos países de la Unión Europea (UE) y en Estados Unidos. Dicho estudio sitúa el nivel de interés medio de los ciudadanos de la UE en un valor de 5,6 y el de los de Estados Unidos, en un valor medio de 6, detectándose importantes diferencias entre los diversos estados de la UE, que oscilan entre valores de 4 y 6,1. Del mismo modo, el nivel de información que perciben los encuestados sobre temas científicos se sitúa en un 5,1 en la UE –nuevamente con grandes diferencias entre algunos de los estados miembros– y un 5,4 en Estados Unidos. Paradójicamente, mientras que en países como el Reino Unido o Estados Unidos, entre otros, más de la mitad de la población manifiesta que ve programas de televisión dedicados a temas de ciencia y tecnología y más de un tercio, que lee sobre estos temas, en otros países –como España o la República Checa– estos porcentajes son sensiblemente inferiores. En España, por ejemplo, sólo el 22,8 % dice que ve programas de televisión con contenido científico, y sólo el 17,4 %, que lee sobre estos temas. Una situación similar, si bien también con grandes diferencias entre países, se da en América Latina.

Una de las posibles causas de esta falta relativa de cultura y de difusión científica es la tradicional –y artificial– dicotomía entre *cultura* y *ciencia*. Cuando se habla de cultura generalmente se hace referencia a literatura, historia, arte, filosofía, música, cine, poesía o teatro, pero a menudo no a ciencia. No hay más que ver los planes de estudio de los países con un menor índice de cultura científica. Generalmente –y España y un buen número de países de América Latina no han sido

[1] Fuente: PubMed, *National Center for Biotechnology Information*, Estados Unidos. Criterios de búsqueda: «2012» [Date - Publication] AND «biology» AND/OR «medicine»; «2012» [Date - Publication] AND «biology» AND/OR «medicine» AND «neuroscience»; «2012» [Date - Publication] AND «biology» AND/OR «medicine» AND «cognitive neuroscience».

[2] Según cálculo realizado a partir de los datos proporcionados por el *Anuario de Estadísticas Culturales* del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de España en su edición de 2012.

[3] *Estudio Internacional de Cultura Científica* de la Fundación BBVA (Banco Bilbao Vizcaya Argentaria), mayo de 2012.

hasta ahora una excepción–, los planes de estudios medios y superiores preuniversitarios incluyen en su *curriculum* asignaturas obligatorias de literatura, historia y filosofía, entre otras humanidades, lo que posibilita que toda la ciudadanía pueda adquirir un cierto nivel de conocimientos en esas áreas, pero sólo aquellas personas que cursan especialidades científicas tienen en su *curriculum*, además de estas humanidades, asignaturas con contenido científico, lo que provoca un sesgo en el conocimiento y en la valoración social de la ciencia. Este hecho conlleva el inicio de un círculo retroalimentado de relativa falta de cultura científica.

A pesar de todo lo comentado, es necesario tener presente que, como cualquier otra manifestación cultural, los avances de la ciencia y sus aplicaciones científicas también condicionan la manera de pensar, de vivir, de ver el mundo y de organizarlo. Un ejemplo muy significativo es el de la teoría de la evolución. Por un lado, tiene importantes consecuencias biomédicas, mientras que por otro ha condicionado el desarrollo de la filosofía de finales del siglo XIX y del siglo XX y la forma de ver el mundo y, en consecuencia, de cómo relacionarse con él, siendo una de las teorías más influyentes de la historia de la humanidad (fig. 30-1). Del mismo modo, los resultados en neurociencia cognitiva, por ejemplo, con respecto al funcionamiento y a las consecuencias de los procesos mentales asociados a la conciencia (v. cap. 28) y a la percepción del entorno (v. cap. 10), también están empezando a influir poderosamente en la manera de pensar, de vivir y de ver el mundo y, en consecuencia, de organizarlo.

Todos estos cambios de paradigma no van exentos de polémica, generalmente debida a una falta de comprensión de los avances científicos y de sus implicaciones, o a interpretaciones erróneas sobre éstos. También sucedió, por ejemplo, con el darwinismo, cuyas interpretaciones erróneas dieron lugar –o reforzaron, o sirvieron de excusa– a corrientes como la eugenesia, una filosofía social que defiende la mejora de los rasgos humanos mediante varias formas de intervención, y que en algunos momentos históricos relativamente recientes culminó en auténticas atrocidades, incluido el genocidio de aquellas poblaciones humanas consideradas «inferiores». También llegó a ser considerada una disciplina académica en diversas universidades, que realizaron congresos durante el primer tercio de siglo XX, y algunas notables personalidades le dieron su apoyo, como sir Winston Churchill. Incluso algunos países líderes en políticas democráticas establecieron leyes eugenésicas, como Estados Unidos, donde se esterilizaron de forma forzosa decenas de miles de enfermos mentales, y muchos de sus estados promulgaron leyes matrimoniales con criterios eugenésicos que prohibían, textualmente, «casarse con epilépticos, imbéciles y enfermos mentales». Y durante una época se prohibió la inmigración de personas del este de Europa, a quienes se consideraba mentalmente inferiores. También se desarrollaron legislaciones parecidas en Austria, el Reino Unido, Noruega, Suecia, Francia, Finlandia, Dinamarca, Canadá, Estonia, Islandia y Suiza, algunas de las cuales estuvieron vigentes hasta la década de 1970.

La neurociencia cognitiva también está cambiando paradigmas que se encuentran en la base de muchos aspectos sociales, por ejemplo, los relacionados con la responsabilidad individual y el libre albedrío (v. cap. 25), o el concepto de salud mental y del origen de sus trastornos, lo que justifica la necesidad de una buena divulgación para evitar interpretaciones erróneas y que se cometan errores como los del pasado. Por ejemplo, puede resultar fácil caer en interpretaciones neuroesencialistas, como las que se resumen y recogen en la tabla 30-1, extraídas de diversos medios de comunicación impresos.

GENERALIDADES DE LA DIFUSIÓN DE LA CIENCIA

La difusión en neurociencia cognitiva

Teniendo presente el objeto de estudio de la neurociencia cognitiva y las perspectivas de análisis que utiliza, no es extraño que la investigación llevada a cabo en el seno de este campo científico llame la atención de la sociedad. Conocer cómo el cerebro permite tener conciencia de uno mismo (v. cap. 28) o ponerse en el lugar de otras personas (v. cap. 26), o entender las bases que posibilitan que uno sea capaz de hablar (v. cap. 19), comunicarse y almacenar la información (v. caps. 16 y 17) son aspectos que atraen el interés de muchas personas. En los últimos años, la investigación sobre la actividad mental de los procesos de orden superior se ha convertido en una de las cuestiones que ha suscitado más interés, lo que se refleja en los medios de comunicación (tabla 30-2).

Resulta necesario distinguir entre dos vertientes que actúan de nexo de unión entre la investigación llevada a cabo en el ámbito de la neurociencia cognitiva y la sociedad, por lo que se

Figura 30-1. El darwinismo condiciona el desarrollo de la filosofía de finales del siglo XIX y del siglo XX, pero su interpretación errónea ha dado lugar a equívocos con importantes repercusiones sociales. **A)** Portada del libro *The influence of Darwin on philosophy and other essays*, de John Dewey (1910). **B)** Primera página del artículo *Darwin's influence on modern thought*, publicado por el biólogo evolutivo Ernst Mayr. **C)** Juego de ordenador que interpreta libre y erróneamente el concepto de la supervivencia de los más aptos propuesto en la teoría de la selección natural de Darwin.

Tabla 30-1. Algunos ejemplos de interpretaciones neuroesencialistas

Posible fuente de equívocos **La neurociencia revela nuestra «esencia», quiénes somos**	
Ejemplos	
• Con los dispositivos de imagen más potentes y la nueva información genética, los científicos están explorando los secretos del órgano que hace a los seres humanos únicos	(Colburn, 1999)
• El sistema del universo más complejo y misterioso se alza en el interior del cráneo, en la parte superior de su cuello. El cerebro tiene sus recuerdos, sus emociones, sus esperanzas, sueños y entendimiento (...). Mantiene el «yo» –el yo privado, no el público que los otros ven. Es tan privado, que incluso usted desconoce el «yo» que reside en su interior	(Hall, 2001)
Posible fuente de equívocos **La neurociencia revela la base neuronal de los rasgos de personalidad y de las enfermedades**	
Ejemplos	
• Buscamos la onda cerebral llamada amor: los expertos en humanidades utilizan la resonancia magnética para escanear la mente a fin de encontrar el lugar preciso donde residen los buenos sentimientos	(Eakin, 2000)
• Los científicos detectan el sitio de las ansias adictivas en el cerebro (...). Se puede mirar el cerebro y, literalmente, ver dónde se asienta el deseo, el lugar en el interior de los adictos que les ordena abandonar sus puestos de trabajo, sus hijos y sus cónyuges, a la búsqueda de los productos que erizan su mente	(Lubrano, 1997)
• Uno de los hallazgos más sorprendentes fue en 1997, cuando un equipo de investigadores de la Universidad de California en San Diego encontró lo que llamaron el «módulo de Dios» en el cerebro	(Cook, 2001)
• Si su hija tiene problemas para leer, ciertamente el problema se halla totalmente en su cabeza	(Hall, 1999)
• ¿Es usted culpable? Todo está en la mente: una nueva prueba se utiliza para detectar recuerdos en sospechosos	(Spinney, 2001)
• Los optimistas se lo deben todo a su cerebro	(Henderson, 2001)
Posible fuente de equívocos **El cerebro se convierte implícitamente en un sujeto gramatical**	
Ejemplos	
• Como sabe cualquier director de una buena película o cualquier diseñador de una montaña rusa, la gente ama las sorpresas. Ahora, al parecer, en el nivel más básico, el cerebro también lo hace	(Nagourney, 2001)
• Siempre ha habido fuertes indicios de que el cerebro puede utilizar regiones separadas de sí mismo para primeras y segundas lenguas	(Blakeslee, 1997)
• Los investigadores descubrieron que el cerebro luchaba por descifrar el código del idioma inglés	(Davis, 1998)

Modificado de Racine et al., 2010.

refiere a la difusión de estas investigaciones y sus implicaciones: una es la difusión realizada por parte de periodistas partiendo de los trabajos científicos publicados en revistas especializadas, y otra es la realizada por los propios científicos a través de revistas de divulgación científica y de la publicación de ensayos.

En el primero de los casos, el proceso es el siguiente. Los investigadores publican los resultados de sus trabajos en revistas especializadas que están orientadas fundamentalmente a la comunidad científica. En algunas ocasiones, el trabajo publicado llama la atención de algún periodista, el cual recoge la información y la publica y difunde en un formato divulgativo a través de los diversos medios de comunicación.

Cabe destacar también que los trabajos científicos no son la única fuente que se utiliza en difusión, a pesar de ser la mayoritaria (Tabla 30-3). En cualquier caso, resulta de cardinal importancia que el periodista entienda correctamente la investigación que va a difundir, la interprete de forma adecuada y sea capaz de elaborar una explicación sencilla y clara para el público no especializado, sin perder el rigor científico. La labor del periodista es ardua y complicada; por ello, en la mayoría de las ocasiones se trata de periodistas especializados en divulgación científica. Asimismo, en algunas ocasiones se corre el peligro de perder el rigor al intentar buscar el sensacionalismo o potenciar su impacto.

Tabla 30-2. Cobertura mediática de las diversas áreas de investigación no clínica y de aplicación neurotecnológica

Área	Ejemplo	Porcentaje
Cognición	Atención, memoria, aprendizaje, sueño	19
Cognición (integrador)	Toma de decisiones, inteligencia, autocontrol	9
Emoción y afecto	Reacciones emocionales, amor, ira, tristeza	8
Sensorial (primario)	Vista, olfato, audición, tacto	7
Métodos y tecnología	Mejora de métodos y dispositivos de investigación	6
Sensorial (integrado)	Reconocimiento de objetos, percepción	4
Comportamiento social	Preferencias del consumidor, evaluación racial, cooperación	4
Área motora	Función motora	2

Modificado de Racine et al., 2010.

> Una de las características fundamentales de la ciencia y de la actividad científica es la publicación de los resultados y avances que se obtienen. Para garantizar hasta donde sea posible su veracidad y la correcta aplicación del método científico, en las publicaciones científicas en revistas especializadas se utiliza la revisión por pares (*peer review*). Consiste en la evaluación de la calidad del trabajo por autores de rango semejante o superior al del autor, quienes definen si el producto de la investigación realizada tiene potencial para ese propósito o si se debe hacer algún trabajo adicional antes de ser publicado, y también, por supuesto, si debe ser rechazado por no cumplir con alguno de los requisitos del método científico.

Un ejemplo de ello es el de un caso acaecido a finales de la década de 1990. En aquel entonces, el equipo del neurocientífico lusitano Antonio Damasio halló que dos pacientes que presentaban lesiones en la corteza prefrontal en edades tempranas de sus vidas mostraban falta de anticipación y sensibilidad a las consecuencias probables de su conducta (v. caps. 24 y 25). De igual forma, este equipo se percató de que estos pacientes presentaban un notable deterioro en la capacidad de razonamiento social y moral. El equipo de Damasio comparó estos dos casos con los deterioros mostrados por otros pacientes que, a diferencia de los primeros, habían sufrido las lesiones en etapas más tardías de su vida, encontrándose con diferencias notables. Los pacientes cuya lesión había tenido lugar en la edad adulta (y no en su infancia temprana) eran capaces de llevar a cabo juicios sociales y morales técnicos, a pesar de que eran incapaces de aplicarlos a sus propias vidas. Damasio et al. concluyeron en su trabajo que las personas aprenden a llevar a cabo juicios morales y sociales en los momentos iniciales de su vida, y que dichos juicios se basan en parte de sus reacciones emocionales. Según estos autores, si la lesión de la corteza prefrontal ocurría en edades tempranas del desarrollo, los pacientes eran incapaces de aprender a incorporar sus reacciones emocionales a sus procesos de toma de decisiones. Por el contrario, si la lesión de esta región de la corteza tenía lugar en etapas posteriores, estos pacientes podían llevar a cabo juicios y razonamientos morales y sociales, aunque no los podían aplicar a su propia vida. Los autores de esta investigación publicaron sus resultados en una revista especializada. Rápidamente, los medios de comunicación se hicieron eco de la noticia. En algunas ocasiones, el tratamiento que se hizo fue correcto y se respetó el rigor científico. No obstante, en algunos medios se optó por buscar el sensacionalismo publicando textos que se alejaban mucho del contenido vertebral de la investigación. Titulares como «La ciencia acaba con el libre albedrío», «Se demuestra que la moral está únicamente en el cerebro», o «El cerebro hace al psicópata» empañaron negativamente el mensaje vertebral que este trabajo podía aportar a la sociedad (fig. 30-2).

Tabla 30-3. Fuente de las citas de los trabajos de difusión científica

Fuente de las citas	Porcentaje
Científicos adscritos al sector público	42
Médicos y personas vinculadas a la salud	14
Pacientes, familiares y voluntarios	11
Grupos de pacientes y *lobbies*	5
Especialistas en humanidades y ciencias sociales	5
Políticos	4
Entidades gubernamentales	4
Científicos adscritos al sector privado	4
Representantes de compañías privadas	3

Modificado de Racine et al., 2010.

En el segundo de los casos que comentábamos anteriormente, los propios investigadores realizaron en diversas ocasiones un intento de difusión del mensaje cardinal que aportan sus resultados principales a partir de la publicación de artículos en revistas de divulgación científica, en periódicos y mediante la publicación de libros que acercaba las investiga-

The New York Times

Opinionator

Is Neuroscience the Death of Free Will?

Figura 30-2. Titular de un artículo de opinión publicado *on line* en *The New York Times* el 13 de noviembre de 2011, en el que se plantea si la neurociencia representa el fin de la concepción tradicional sobre el libre albedrío del hombre.

ciones en neurociencia cognitiva al lector no especializado, sin perder el rigor científico.

Comunicación y divulgación

Llegados a este punto es necesario señalar una distinción importante en la difusión de la ciencia, la que separa *comunicar* de *divulgar*, palabras que a menudo se usan indistintamente.

> *Comunicar* es explicar los descubrimientos científicos de forma sencilla y comprensible para el gran público. *Divulgar*, en cambio, es diseminar estos conocimientos junto con las implicaciones personales, sociales y éticas que conllevan.

Ambas facetas son igualmente importantes, pero cuando se hace difusión de la ciencia se debe tener presente cuál de los dos registros se va a utilizar, o en cuál de los dos registros debe ser hecha la difusión para que llegue al público destinatario y sea correctamente interpretada.

Opinión y conocimiento

Del mismo modo, también cabe distinguir entre *opinión* y *conocimiento*.

> *Opinar* es formar un dictamen o un juicio de algo cuestionable. *Conocer*, en cambio, es adquirir información a través de la experiencia o la educación, o comprender de forma teórica o práctica un asunto o un objeto de la realidad.

Hay una gran diferencia entre opinión y conocimiento, presentadas por el filósofo griego Parménides (siglo VI a.C.) como la «vía de la opinión» y la «vía de la verdad», respectivamente. Todas las opiniones son igualmente respetables –tal vez excepto cuando éstas se basan en la falta de respeto–, en el sentido de que ninguna opinión es más o menos válida en función de quién la piensa o de cuánta gente la piensa. En lo que concierne a las ideas, este hecho descarta unos ciertos principios de aristocracia –la opinión del divulgador o comunicador no vale más que la de las personas a quienes va dirigida–, y también de democracia –la opinión de la mayoría no es necesariamente más válida que la de la minoría. El objetivo del conocimiento, en cambio, es desentrañar la verdad, una verdad que –a pesar de que pueda parecer un contrasentido– no es estática, sino que se encuentra en evolución, es probablemente relativa y siempre matizable. Lo que separa la opinión del conocimiento es precisamente el método científico, con su metodología hipotético-deductiva. De nuevo, ambas facetas son importantes para la difusión de la ciencia, pero el comunicador o divulgador debe tener presente cuál de los dos registros va a utilizar y debe dejarlo claro ante aquellos a quienes va dirigida, para evitar que sus opiniones sean tomadas como conocimiento o que los conocimientos que transmite sean tomados como opiniones.

ELEMENTOS IMPLICADOS EN LA DIFUSIÓN DE LA CIENCIA

> En el proceso de difusión de la ciencia intervienen tres elementos clave:
> - El *emisor*: quien divulga o comunica los avances científicos y sus aplicaciones, transmitiendo conocimientos y opiniones.
> - El *mensaje*: cómo se hace esta difusión.
> - Los *receptores*: el público a quien va destinado el material de difusión.

Emisores

Durante buena parte de la historia de la humanidad, el conocimiento de los avances científicos ha sido el feudo de unas pocas personas. Generalmente se considera que el primer divulgador moderno fue el astrónomo, filósofo, matemático y físico italiano Galileo Galilei (1564-1642) (Fig. 30-3), que difundió la teoría heliocéntrica de Copérnico. Puede ser considerado como el primer divulgador moderno debido a que en sus escritos de difusión utilizó el italiano, un idioma vulgar, en

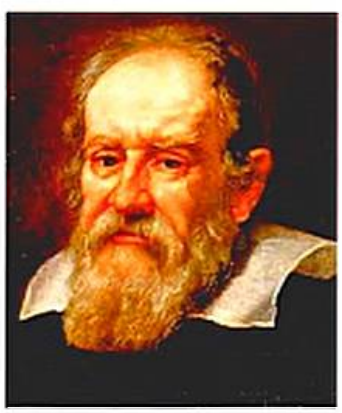


Figura 30-3. Galileo Galilei, probablemente el primer divulgador moderno.

lugar del latín, empleado tradicionalmente en Europa en los estudios científicos, y también debido a que usó una prosa clara, bella y convincente, sin los formulismos propios de la comunicación entre especialistas. Es decir, tejió sus escritos para que los pudieran entender personas no directamente vinculadas a la ciencia, utilizando recursos literarios, por ejemplo, diálogos ficticios entre personajes.

Sin embargo, los primeros divulgadores conscientes de que hacían difusión de la ciencia fueron escritores, naturalistas y enciclopedistas de la llamada *escuela francesa*. Este espíritu divulgador se trasladó después a la *escuela prusiano-alemana*, en paralelo con la *escuela anglosajona* (tabla 30-4). La lista de difusores de la ciencia podría –y debería– ser muy larga, pero ello iría en detrimento del aspecto más divulgativo de este capítulo. Sin embargo, se quiere hacer notar que incluye tanto científicos –la mayoría–, como también escritores, lo cual permite comentar la ambigüedad todavía existente sobre quién debería dedicarse a la difusión de la ciencia, los científicos o los periodistas y escritores, o si la difusión debería ser realizada por una combinación sinérgica de esos colectivos y de sus respectivos conocimientos y habilidades, en función del tipo concreto de difusión.

> No existe ninguna regulación al respecto, y tampoco está claro que deba haberla. Lo importante es que los científicos sean capaces de explicar los conceptos complejos en términos sencillos y cercanos al lector, y que los periodistas y escritores especializados mantengan la rigurosidad a pesar de las simplificaciones necesarias y de las licencias estilísticas utilizadas.

En el caso concreto de la neurociencia, a finales del siglo XIX y a principios del siglo XX era normal en algunos países como España que científicos y médicos dispusieran de tribunas en los medios, especialmente en diarios –unas tribunas que, en la actualidad, salvo contadas excepciones, no existen, una anomalía que no sucede en otros países como Inglaterra, Francia, Estados Unidos o Alemania, y que puede ir directamente relacionada con el nivel de cultura científica de los habitantes de estos países. Santiago Ramón y Cajal (v. cap. 1), por ejemplo, escribió de forma regular durante muchos años en diarios españoles, mucho antes de que le dieran el Premio Nobel. No sólo hacía trabajo de laboratorio y publicaba ensayos en los que desarrollaba el pensamiento científico para otros especialistas, sino que también era un diseminador y un opinante regular. También lo fueron Gregorio Marañón y otros. Hace un siglo ya se consideraba que los neurobiólogos tenían algo que decir en el debate general y se les reservaba lugares para opinar; se consideraba normal que los científicos tuvieran una presencia regular en las tribunas públicas, con la finalidad de aportar su pensamiento y su visión del mundo.

Más recientemente, el interés público por el cerebro y las posibles implicaciones de la neurociencia sobre temas filosóficos y sociales –en su forma contemporánea– se fue prefigurando en la década de 1980. Los escritos del neurobiólogo Jean-Pierre Changeux en Europa y de la filósofa Patricia Churchland en Estados Unidos (fig. 30-4) proporcionaron los primeros impulsos históricos para los debates contemporáneos sobre las implicaciones de la neurociencia para la cultura y la sociedad. Por ejemplo, Changeux argumentó que la neurociencia podría tener amplias implicaciones antropológicas y,

Tabla 30-4. Algunos de los principales representantes de las diversas escuelas de difusión de la ciencia, sin incluir divulgadores vivos

Escuela francesa	Escuela prusiano-alemana	Escuela anglosajona (Reino Unido)	Escuela anglosajona (EE.UU.)
Bernard de Fontenelle (1657-1757; escritor)	Wolfang Goethe (1749-1832; naturalista y filósofo)	Joseph Priestley (1733-1804; filósofo y químico)	George Gamow (1904-1968; físico y cosmólogo)
Georges-Louis Leclerc, conde de Buffon (1707-1788; naturalista y filósofo)	Alexander von Humboldt (1769-1859; naturalista)	Ephraim Chambers (1680-1740; enciclopedista)	Isaac Asimov (1920-1992; bioquímico y escritor)
Denis Diderot (1713-1784; enciclopedista)	Hermann Helmholtz (1821-1894; físico, matemático y meteorólogo)	John Newbery (1713-1767; editor)	Carl Sagan (1934-1996; astrofísico)
Nicols Camille Flammarion (1842-1925; astrónomo)	Ludwig Boltzmann (1844-1906; físico)	Erasmus Darwin (1731-1802; naturalista)	Stephen Jay Gould (1941-2002; biólogo)
Jules Verne (1828-1905; escritor)	Albert Einstein (1879-1955; físico)	Michael Faraday (1791-1867; físico y químico)	
	Werner Karl Heisenberg (1901-1976; físico)	Charles Darwin (1809-1882; naturalista)	
	Erwin Schöedinger (1887-1961; físico)	Robert Chambers (1802-1871; periodista y editor)	
	Max Planck (1858-1947; físico)	Thomas Henry Huxley (1821-1895; zoólogo)	
	Niels Bohr (1885-1962; físico)	James Clerk Maxwell (1831-1879; físico)	

Figura 30-4. Jean-Pierre Changeux (A) y Patricia Churchland (B), impulsores de los debates contemporáneos sobre las implicaciones de la neurociencia para la cultura y la sociedad.

de hecho, elaboró una nueva visión del hombre, el «hombre neuronal». Churchland, a su vez, desarrolló una sólida perspectiva filosófica y neurocientífica de la naturaleza de la función cognitiva y de la mente. También abogó por fortalecer los vínculos entre las humanidades y las neurociencias, y pidió una renovación de la filosofía y de las humanidades. En la actualidad, las implicaciones filosóficas, teóricas y sociales de la neurociencia constituyen el objeto de varias iniciativas específicas interdisciplinarias, como la neurociencia social y la neurociencia afectiva (v. caps. 26 y 24, respectivamente). En paralelo, la emergencia del campo de la neuroética marcó una nueva respuesta al profundo impacto de la neurociencia en la salud mental, la política, la educación, la responsabilidad moral y, más en general, sobre los métodos de las humanidades y de las ciencias sociales. En conjunto, todo ello marcó el inicio de la revolución neurocientífica.

Es evidente que a lo largo de la historia muchos científicos han demostrado su interés por comunicar sus conocimientos. No se sabe de la existencia de estudios que directamente se hayan adentrado en el cerebro de los divulgadores, pero sí que a los seres humanos les gusta comunicar lo que piensan y sienten, sus proyectos y lo que saben. El 30-40 % de la producción del habla sirve únicamente para informar a los demás de las propias experiencias subjetivas. Esta actividad se asocia con el aumento de la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico, incluyendo el núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral, o sea, las redes de recompensa neuronal (v. cap. 21). Hablar de uno mismo, incluyendo los propios conocimientos, es intrínsecamente reforzante o, lo que es lo mismo, el cerebro está preparado biológicamente para disfrutar de ello y perpetuar esta conducta. Es lo que cabe esperar de una especie animal eminentemente social (v. cap. 26). Divulgar y comunicar la ciencia no es más que una manera más de transmitir conocimiento, como también lo es, por ejemplo, el arte visual, que es interpretado por el cerebro como una fuente de adquisición y transmisión de saber, según trabajos sobre neurociencia del arte.

> Hablar de los propios conocimientos, es decir comunicar y divulgar, forma parte de la conducta social de la especie humana y es intrínsecamente reforzante.

Por lo dicho, cabe esperar que divulgar la neurociencia sea también reforzante para el cerebro de los divulgadores genuinos, como probablemente saben los que se dedican por vocación a esa actividad. Se está frente a la neurociencia cognitiva de la propia divulgación de la neurociencia, si se permite la retórica.

El mensaje

> El principal objetivo del mensaje en difusión de la ciencia debe ser explicar conceptos aparentemente complejos con un lenguaje llano que llegue al intelecto de los receptores, para que éstos lo puedan integrar en un contexto más amplio, sin que se pierda rigor y precisión, de forma ecuánime y científicamente contrastada, sin inducir interpretaciones capciosas o interesadas y, en cualquier caso, erróneas.

Hay un famoso divulgador de la escuela anglosajona de los que se mencionan en la tabla 30-4 que merece un párrafo especial, el editor inglés John Newbery, que escribió el primer libro de divulgación destinado especialmente a los jóvenes, del que vendió 30.000 ejemplares (Fig. 30-5). El motivo por el cual merece un párrafo especial es el título del libro, dado que refleja a la perfección las características que debería tener una obra de difusión de la ciencia, es decir, el mensaje:

«The Newtonian system of philosophy adapted to the capacities of young gentlemen and ladies, and familiarized and made entertaining by objects with which they are intimately acquainted: being the substance of six lectures read to the Lilliputian society. By Tom Telescope, A. M. and collected and methodised for the benefit of the youth of these kingdoms, by their old friend Mr. Newbery, in St. Paul's Church-Yard. Who has also added variety of copper-plate cuts, to illustrate and confirm the doctrines advanced.»

Probablemente, en la actualidad ningún editor publicaría un libro con un título tan largo como éste, pero resume todas las características que debe tener un trabajo de difusión para

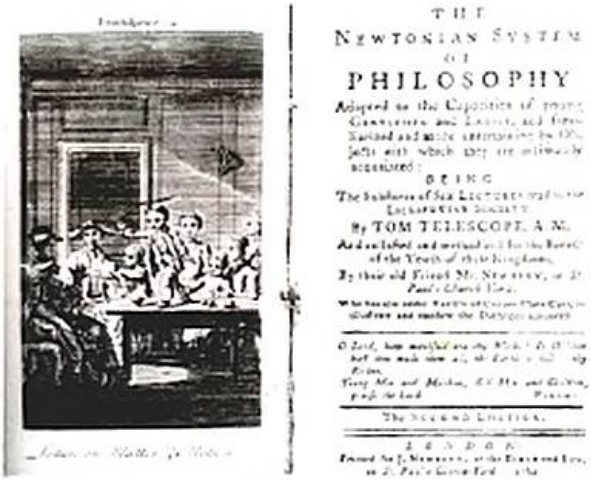

THE
NEWTONIAN SYSTEM
OF
PHILOSOPHY
By TOM TELESCOPE, A.M.

Figura 30-5. Portada del primer libro de divulgación, especialmente para jóvenes, escrito por John Newbery.

hacer accesible el mensaje. Efectuando un análisis breve pero sistemático se observa lo siguiente:

- Trata un tema concreto de interés social (*the Newtonian system of philosophy*), un sistema que cambió la cosmovisión existente).
- Está escrito en un lenguaje cercano al público al que va destinado, para hacerlo comprensible (*adapted to the capacities of young gentlemen and ladies*).
- Contiene elementos que lo hacen cercano al lector (*and familiarized and made entertaining by objects with which they are intimately acquainted*).
- Está escrito utilizando recursos estilísticos y literarios que lo hagan atractivo (*being the substance of six lectures read to the Lilliputian society. By Tom Telescope*).
- El título contiene elementos que llamen la atención del lector (la ficticia *Lilliputian society*, que hace referencia a la edad de los jóvenes a los que va dirigido, y el también ficticio nombre del autor, *Tom «Telescope»*, que remite nuevamente al tema del libro).
- Repite los conceptos más importantes de forma diferente, para hacerlos más comprensibles (en este caso, centrado sólo en el título, respecto a quién va dirigido el libro: *collected and methodised for the benefit of the youth of these kingdoms*).
- Hace hincapié en la novedad de lo que explica (en este caso, en el nombre del «buen amigo» que recoge las conferencias: *by their old friend Mr. Newbery*).
- Contiene elementos gráficos que ayudan a la lectura e interpretación (*who has also added variety of copper-plate cuts, to illustrate and confirm the doctrines advanced*).

Estos puntos son esenciales para una difusión efectiva de la ciencia, pero –como se analizará en el siguiente apartado– tal vez no sean suficientes.

Decálogo de la difusión de la ciencia:

- Analizar la audiencia, sus gustos, intereses, prioridades, hábitos y lenguaje.
- Concretar la idea que se quiere difundir.
- Establecer un esquema muy simple que desarrolle esa idea.
- Comenzar el mensaje por la conclusión y buscar un título con impacto pero verídico que lo refleje.
- Escribir en un lenguaje sencillo y ameno respetando el esquema, con brevedad pero sin parquedad de palabras.
- Hacer una exposición muy ordenada.
- Hacer que el final sea una conclusión de lo explicado, repitiendo brevemente la idea del comienzo.
- Amenizar el mensaje y situarlo en un contexto próximo al receptor, utilizando ejemplos de cuestiones comunes al alcance de todo el mundo.
- No utilizar citas bibliográficas ni notas al pie de página. En todo caso, si hay que incorporar citas, se debe hacer en contexto y de modo muy explícito.
- Utilizar imágenes atractivas.

La cuestión de los títulos merece un punto especial, puesto que determinan la percepción que el receptor va a tener sobre el mensaje. Deben ser impactantes, para llamar la atención del receptor, pero estrictamente verídicos. Por ejemplo, a mediados de 2012 la compañía farmacéutica Vaxil hizo público un comunicado de prensa en el que anunciaba que se habían superado con éxito las fases I y II de los ensayos de una nueva vacuna contra el cáncer. Algunos medios de comunicación decidieron dar la noticia bajo titulares como «Prueban con éxito la primera vacuna universal contra el cáncer», cuando en realidad en este ensayo sólo se había comprobado, en un grupo muy reducido de voluntarios, que no producía efectos secundarios y que se activaba la respuesta inmunitaria, pero todavía no se había comprobado que protegía contra el cáncer. Otros medios dieron la noticia con titulares mucho más verídicos, por ejemplo: «¿Cerca de una vacuna universal contra el cáncer?». En este capítulo ya se ha tratado esta temática bajo otra perspectiva (v. Generalidades de la difusión de la ciencia) con un ejemplo concreto de neurociencia cognitiva.

Finalmente, los comunicadores y divulgadores deben velar siempre por el mensaje que difunden, tanto en sus aspectos explícitos como en los implícitos, para evitar interpretaciones erróneas, capciosas o interesadas. En la difusión audiovisual, por ejemplo, la duración y la secuenciación de los silencios tiene una importancia capital para su interpretación inconsciente, del mismo modo que lo tienen los signos de puntuación y la secuenciación de párrafos en los mensajes escritos.

Receptores y emoción

La mayor parte de la difusión en el campo de la neurociencia pretende transferir el conocimiento neurocientífico a la sociedad e influir sobre la percepción de la naturaleza de las enfermedades del cerebro y la salud mental. Pero ¿consigue realmente esos objetivos?; es decir, ¿consigue llegar el mensaje a los receptores? ¿Tiene el neurocientífico influencia real sobre la sociedad? ¿La divulgación cambia las creencias sobre la propia conducta, el pensamiento propio y el colectivo? ¿Varían las políticas que se dirigen a la población, o más bien otros colectivos tienen una influencia mucho más poderosa sobre la sociedad? Dicho de otra manera, ¿qué más necesita la divulgación de la ciencia para alcanzar sus objetivos, además de los puntos mencionados anteriormente?

Ya se ha señalado en este capítulo (v. Introducción) que la difusión de la ciencia es un reto y una responsabilidad, y también que los avances científicos generan incontables contradicciones. Considérense algunos ejemplos contrapuestos alejados del campo de la neurociencia pero que pueden aportar ideas interesantes sobre el impacto de la difusión. En 2012 el Premio Nobel de Medicina y Fisiología fue concedido al británico John B. Gurdon y al japonés Shinya Yamanaka por haber demostrado, respectivamente, que las células maduras se pueden reprogramar y convertirse en células madre pluripotentes (v. cap. 8), y por identificar los genes necesarios para hacerlo experimentalmente en mamíferos –y, por lo tanto, también con células humanas. Estas células reprogramadas, que reciben el nombre de células madre pluripotentes inducidas o iPS, son un elemento clave para el desarrollo de tratamientos efectivos de medicina regenerativa.

Actualmente pocas personas dudan de su utilidad, pero cuando se empezó a hablar de las posibilidades de la medicina

regenerativa y de las células madre, a finales de la década de 1980 y especialmente a principios del siglo XXI, no era nada infrecuente oír comentarios o leer opiniones que comparaban estas terapias con los experimentos del mítico y ficticio Dr. Frankenstein, y la utilización de células madre en la generación de seres humanos en el laboratorio para extraerles los órganos. Ahora, en cambio, muchos medios hablan de algunos de los avances científicos más espectaculares y prometedores que se producen en esta disciplina científica, y nadie hace aspavientos, sino todo lo contrario. ¿Qué ha pasado en este intervalo de tiempo? Además de un impresionante progreso científico, ha habido una excelente campaña de difusión de estos progresos y conocimientos, la cual ha incluido comunicación y también divulgación.

El segundo ejemplo hace referencia a los organismos modificados genéticamente, y el resultado ha sido completamente diferente, al menos en Europa y en algunos países de América Latina. Todos disfrutamos de los múltiples beneficios de la biotecnología, en forma de fármacos y nuevas terapias, pero mucha gente frunce el ceño al oír el calificativo *transgénico*, y el número de mitos y leyendas urbanas se perpetúa sin parar, por ejemplo, que las frutas tienen menos sabor ahora que hace 20 años debido a los transgénicos –aunque no se encuentre absolutamente ninguna fruta transgénica en los mercados–, que «contaminan» los campos donde han sido sembrados, o que numerosas personas han sufrido consecuencias graves en su salud, entre muchos otros mitos, que se han mencionado *ex profeso* en orden creciente de impacto emocional.

¿Qué ha pasado en este caso? Muy probablemente, que desde la ciencia no se ha sabido hacer una buena difusión (comunicación + divulgación) de qué son, cómo se hacen, para qué sirven y qué consecuencias pueden tener los organismos modificados genéticamente. En este sentido, la inmensa mayoría de los artículos y libros de difusión con base científica apelan a la seguridad, a cómo se hacen y para qué sirven, con textos e ilustraciones sobre los vectores genéticos que se utilizan y cómo son los laboratorios e invernaderos, e incluyen listados y estadísticas. Todo ello es muy científico, ciertamente, pero muy poco emotivo.

En cambio, los colectivos detractores de estas tecnologías –o de la utilización de estos organismos– apelan a las emociones humanas más básicas, con imágenes a menudo manipuladas o fuera de contexto pero que resultan muy impactantes. Por ejemplo, no es extraño que se muestren imágenes de personas vestidas con trajes protectores y mascarillas que aparentemente manipulan semillas transgénicas, para enfatizar un hipotético peligro, cuando en realidad están manipulando pesticidas que se pueden usar y se usan en cultivos tanto transgénicos como convencionales. En cambio, en el caso concreto de las células madre, la difusión hizo hincapié en la salud de los mismos destinatarios de la difusión y en la posibilidad de curar enfermedades hasta ahora incurables sin perjudicar a nadie. Probablemente por estos motivos –y seguro que por muchos otros– la percepción de estas dos tecnologías sea tan diferente.

¿Qué se quiere decir con todo esto? Pues que para conseguir que la difusión de la ciencia llegue a sus destinatarios, penetre dentro de su intelecto y se integre en un contexto más amplio no basta con reunir las características que se mencionan en el apartado anterior; también es necesario que haya un componente emocional subyacente, es decir, que el mensaje emocione. En este sentido, la neuroeconomía –la disciplina científica que estudia cómo el cerebro toma decisiones– y la neurociencia cognitiva han demostrado ampliamente que las decisiones que toman los seres humanos son, en buena parte, emotivas, no racionales, lo que no excluye en absoluto que se necesiten elementos racionales previos (v. caps. 25 y 27).

En consecuencia, si como se dice al inicio del capítulo el objetivo de la difusión de la ciencia es proporcionar a las personas los conocimientos necesarios que contribuyan a las decisiones colectivas con conocimiento de causa, en igualdad de derechos y también de responsabilidades, una buena difusión debe combinar racionalidad y emoción. Éste es el reto de difundir la ciencia, y también la responsabilidad, dado que mal empleada la emoción es una poderosa herramienta de manipulación.

> El reto y la responsabilidad de difundir la ciencia consisten en combinar racionalidad y emoción.

MEDIOS DE DIFUSIÓN

Aparte de los medios de comunicación impresos –artículos en revistas y periódicos, libros, etc.–, en los que se ha centrado buena parte de las explicaciones de este capítulo, existen otros diversos medios para difundir la ciencia, cada uno de los cuales cuenta con sus propios recursos y lenguaje, adecuados para llegar a distintos grupos sociales con intereses diversos. Por motivos obvios, no es lo mismo difundir unos determinados conocimientos científicos en un medio audiovisual que en un artículo en una publicación periódica o en un libro. Del mismo modo, un mismo conocimiento científico se puede difundir en distintos contextos, desde comunicación científica destinada a especialistas hasta historias más o menos noveladas –e incluso *comics* y tiras gráficas–, que sin perder rigor científico permitan introducir determinados conocimientos a grupos sociales sin formación científica previa. Se trata de distintos medios, pero todos deben estar en consonancia con el *Decálogo de la difusión de la ciencia*, mencionado previamente.

Difusión 2.0

Además de los tradicionales medios de divulgación, básicamente escritos –revistas, periódicos y libros– y audiovisuales, las nuevas tecnologías de la información posibilitan de manera ilimitada, rápida e interactiva la transmisión también de la neurociencia, lo que abre nuevos caminos a la difusión, aunque la proliferación de informaciones no garantice siempre su veracidad y a menudo sea difícil para los no especialistas distinguir entre divulgación contrastada y simple charlatanería. De hecho, las ciencias cognitivas son de las que reciben más atención en *la red*. Por poner algunos ejemplos, el 23 de enero de 2013 el *Twitter* del neurólogo inglés Oliver Sacks tenía 39.291 seguidores y el de Steven Pinker, neurocientífico cognitivo de la Universidad de Harvard, 54.186, aunque no superaban los del biólogo Richard Dawkins, con 576.000 se-

guidores, y quedaban muy lejos de los 26.225.327 seguidores de Barack Obama o de los 33.356.657 de Lady Gaga. Redes sociales, páginas web, blogs, libros, diarios, canales de televisión y radios digitales, descargas de documentos, etc. y, sobre todo, el acceso libre e inmediato a todos ellos son estrategias muy atractivas para el *cerebro humano* utilizadas ya por muchos científicos, lo que demuestra el gran interés de la población y de los mismos expertos por la neurociencia. Su uso posibilita la transmisión de la información de manera no tan formal y encorsetada, aunque eso también es un riesgo para la charlatanería y la falta de rigor. De hecho, incluso a veces los artículos neurocientíficos adolecen de bastantes inexactitudes.

> Para una correcta difusión de conocimientos científicos no es necesario utilizar todos los canales de comunicación disponibles, sino que hay que elegir el más adecuado –o los más adecuados– para cada disciplina o tema, o para el público potencial al que vayan destinados.

En el año 2000 se desarrolló la llamada *web 2.0* que permite a cualquier persona comunicarse, difundir y conocer información, comunicarse con otras personas y compartir información con ellas a través de blogs y microblogs (*Wordpress, Blogger, Twitter*, etc.) y de redes sociales (*Facebook, Likedin*, etc.). Por ejemplo, un blog es muy similar a una web, pero en su estructura tiene preferencia lo último que se comunica, es decir la «noticia», la «novedad». A pesar de su gran popularización, debida en parte a su facilidad de construcción y uso, un blog no se debe tomar nunca como un sustituto de la información obtenida de una revista científica, puesto que no tienen revisión por pares, su estructura no es académica, y la autoría puede ser anónima o llevar un seudónimo.

Muchas instituciones científicas cuentan también con su propia web para difundir los resultados de las investigaciones que realizan, y también con Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI), que aparecen en todas la universidades a partir de 1989 (Fig. 30-6). El principal objetivo de estas oficinas es dinamizar las relaciones y sinergias entre la comunidad científica universitaria, las empresas y otros agentes socioeconómicos para el aprovechamiento de las capacidades I+D (investigación y desarrollo) y los resultados de la actividad investigadora.

Por otro lado, también existen organismos de difusión científica cuyo objetivo es difundir los conocimientos científicos para su rápida aparición en los medios de comunicación, buscadores y redes sociales. Su misión consiste en crear sitios webs, portales científicos o plataformas de difusión que contengan servicios y herramientas de difusión. Las personas interesadas sólo tienen que registrarse en ellas y utilizarlas, y actualmente son las webs que llegan a más usuarios de Internet.

Difusión académica

Por lo que respecta al ámbito académico, pero consultable también por todos los divulgadores y comunicadores científicos y por la ciudadanía en general, existen también diversos portales de difusión de los trabajos científicos publicados

Figura 30-6. **A)** Web de la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación, de la Universidad Politécnica de Madrid. **B)** Web de la revista de difusión de la investigación realizada por la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.

tanto en revistas en soporte papel –todas cuentan también con su correspondiente versión electrónica– como también las exclusivamente electrónicas, incluidas las de acceso abierto (*OpenAccess*). La *Web of Knowledge*, por ejemplo, es una plataforma de la empresa Thomson Reuters en la que se incluye una amplia colección de bases de datos bibliográficas, citas y referencias de publicaciones científicas de cualquier disciplina del conocimiento, tanto científico como tecnológico, humanístico y sociológico, que incluye resúmenes de publicaciones desde 1945. Es utilizada por más de 20 millones de investigadoras e investigadores en todo el mundo. Además, está integrada por bases de datos como *Web of Science* y *Current Contents Connect*, fuentes adicionales de contenido como recursos web, otros datos académicos y material de publicaciones, así como congresos, patentes y actas (*Proceedings* y *Derwent*) y herramientas de evaluación del rendimiento, como *Journal Citation Report* (JCR) y *Essential Science Indicators* (ESI).

Por lo que respecta a la *Web of Science*, incluye más de 9.200 revistas científicas de alta calidad seleccionadas una vez al año de acuerdo con unos criterios de calidad de Thomson Reuters. Con la *Web of Science* se pueden hacer búsquedas de artículos y resúmenes de comunicaciones a congresos utilizando múltiples criterios de búsqueda, como autores, título, palabras clave, afiliaciones, años de publicación, etc., y establecer combinaciones hasta refinar los resultados.

A través del JCR se analiza la influencia científica de todas las revistas incluidas en la *Web of Science*. El JCR proporciona el *factor de impacto*, que mide el número de veces que los artículos publicados en una determinada revista en los 2 últimos años han sido citados en artículos publicados en otras revistas del JCR en el año en curso, en relación con el total de artículos publicados. Este sistema de valoración y clasificación permite realizar comparaciones objetivas de las publicaciones científicas. Las revistas científicas más valoradas están incluidas en

portales científicos que son de obligada consulta para cualquier investigador, como *Web of Knowledge*, *Sciverse-Scopus* y *Science Direct*. Una alternativa al JCR es el *Scimago Journal Rank* (SJR), una evaluación del impacto de las revistas científicas realizada por el Grupo Scimago a partir de revistas recopiladas en *Scopus*, la base de datos bibliográfica más amplia que existe.

Cabe también citar en este apartado la base de datos *Medline*, gestionada por la *National Library of Medicine* de Estados Unidos, que incorpora diariamente todos los artículos publicados en revistas científicas indexadas de todo el mundo y *abstracts* a congresos en el campo de la biomedicina, lo que incluye prácticamente toda la producción científica en neurociencia cognitiva. Una de las interfaces de búsqueda más utilizadas en *Medline* es *PubMed*, un portal de acceso libre y gratuito creado y mantenido por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) de Estados Unidos (Fig. 30-7). Este portal no sólo permite acceder a las citas y resúmenes de la base de datos *Medline*, sino también a otros sitios que ofrecen artículos de libre acceso al texto completo, como *PubMed Central*, *PLoS* y otros editores de revistas electrónicas de libre acceso. *PubMed* también proporciona búsquedas de consultas clínicas, enlaces a artículos relacionados, direcciones de investigadores, la posibilidad de exportar registros a gestores bibliográficos o a archivos en diferentes formatos, enlaces a *PubChem*, secuencias genéticas y otras bases de datos genéticos y bioquímicos. Finalmente, Tanto *Google Académico* como *Google Books* han revolucionado también el mundo de las publicaciones científicas.

Otros medios de difusión

También son fuente de divulgación muchas actividades paralelas a los recursos escritos u *on line*, como programas de televisión –la serie *Cosmos*, de Carl Sagan, por ejemplo, fue vista por más de 60 millones de personas en 60 países diferentes–, divulgaciones teatralizadas, actividades interactivas para la infancia y también para los adultos en los museos y fuera de ellos, etc. (Fig. 30-8). Al respecto, en España, por ejemplo, durante 2011[4] un 30,6 % de los ciudadanos visitaron algún museo; así, por ejemplo, el museo de la ciencia de Barcelona (CosmoCaixa) recibió 830.282 visitantes en 2011, y el Museo Interactivo Mirador de Santiago de Chile recibió casi 4 millones de visitas durante sus primeros 10 años de existencia, por citar sólo dos de los muchos ejemplos de estos espacios museísticos.

Figura 30-8. Divulgación teatralizada. **A)** Títere de Ramón y Cajal (compañía de títeres *Los títeres de la tía Elena*). **B)** Representación de la obra *Berishit (La historia más bella del Cosmos)*, con Jorge Wagensberg (físico, a la izquierda) y Pep Bou (mimo, a la derecha).

[4] Fuente: Anuario de Estadísticas Culturales del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte del gobierno de España en su edición de 2012.

Figura 30-7. Página principal de la interfaz de búsqueda *Pub Med*, que incluye bibliografía científica y bases de datos genéticos y bioquímicas, entre otras. Se muestra con el desplegable de opciones de búsqueda abierto.

RESPONSABILIDAD E INFLUENCIA DE LA DIFUSIÓN DE LA CIENCIA

Muchos científicos, con todo su derecho, utilizan las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (o tecnologías digitales) para promocionarse y anunciar sus publicaciones y libros, y escriben sobre curiosidades y aspectos de la actualidad o de su propia vida. El interés de los seguidores se refuerza con frecuencia más por esos detalles, que contienen una mayor carga emotiva, que por el contenido riguroso de la información. Qué hace alguien, qué opina y cómo vive, interesa y es más *esencial* para el «cerebro» que lo que sabe esa persona, probablemente porque evolutivamente toda esta información de índole social sobrepasa la importancia que el cerebro le otorga a la información racional que le ofrece la ciencia. De ahí que, de momento, otras informaciones van a continuar interesando y atrayendo a muchos más receptores que las derivadas de la investigación científica. Sólo cuando los receptores se ven envueltos por alguna estrategia o razón emotiva, por ejemplo, cuando se trata de temáticas importantes para la salud, se despierta un nuevo nivel de interés. Esta estrategia es una práctica no sólo legítima, sino incluso recomendable en algunos casos. ¡Cuántos científicos se han inclinado por estudiar física o biología tras haber leído los excelentes relatos biográficos de Feynamn y Watson, respectivamente! No obstante, evidentemente hay diferencias individuales en cuanto a la atracción y las preferencias por el tipo de información.

> El cerebro da más importancia a la información con contenido social que a la información con contenido científico, y su estimulación es mayor si se presenta de forma emocional que si lo hace de forma racional.

Además, en un estudio en el que se analizaron los artículos publicados en inglés entre 1995 y 2004 sobre nuevas tecnologías de la información y la comunicación en neurociencia, se encontró que la transferencia de ese conocimiento a la sociedad no era siempre completamente honesta. Por ejemplo, en más de la mitad de los artículos no se incluyó información sobre el número de participantes en los estudios (en su mayoría, muestras pequeñas), los límites de las propias técnicas, la necesidad de replicación y extensión de los resultados a poblaciones más amplias, y la aplicación al mundo real, o detalles sobre las fuentes de financiación. Estas deficiencias pueden tener un impacto en la comprensión del público y en el uso potencial de la neurociencia. A todo ello hace falta añadir los propios sesgos de quien investiga e interpreta los resultados –y, por supuesto, también de quien los difunde. Tampoco los propios receptores de la información están exentos de prejuicios y sesgos, integrando preferentemente aquella información que esos filtros permiten y facilitan.

La moda de la neurociencia también se está usando, de manera destacada en Estados Unidos, para presentar en los medios de comunicación diferentes aplicaciones como formas de gran innovación, por ejemplo, los productos de neuroimagen o los neurosuplementos dietéticos. Además, se han identificado casos en que la investigación no pretende ampliar el conocimiento *per se* o beneficiar a las personas, sino apoyar la venta de determinados productos al público en general. La situación ha sido considerada por el Comité de Ética, Derecho y Humanidades de la Academia Americana de Neurología (Ethics, Law, and Humanities Committee de la *American Academy of Neurology*, AAN) lo suficientemente grave para justificar la elaboración de una guía de práctica específica sobre el marketing de la neurociencia.

> La correcta divulgación debe partir, así, de fuentes de investigación rigurosas y publicaciones honestas y transparentes para evitar, una vez «en la calle», una cobertura de los medios de comunicación demasiado entusiasta o incluso engañosa, con datos que pueden confundir incluso a los divulgadores más íntegros.

En este sentido, la cobertura mediática de las innovaciones en neurociencia podría tener tanto consecuencias potencialmente deseables como otras menos deseables. Ejemplos de lo primero son las expectativas de que un enfoque más biológico de la salud mental puede ayudar a reducir el estigma asociado a los trastornos mentales, reforzando el modelo médico de los trastornos psiquiátricos. Las consecuencias potencialmente menos deseables, en cambio, incluyen el impacto del entusiasmo por las innovaciones en neurociencia, que alientan expectativas poco realistas sobre estos conocimientos, las que a su vez pueden ser utilizadas como herramienta de presión para la traducción apresurada de estas tecnologías en el campo de la salud y en otros sectores de la sociedad. Por ejemplo, los mismos neurocientíficos han expresado su preocupación con respecto a la representación simplificada de herramientas complejas como la resonancia magnética funcional (RMf), una herramienta de diagnóstico de gran alcance que se puede confundir fácilmente con un dispositivo de «lectura de la mente» (v. cap. 4). En efecto, a pesar de los argumentos de precaución, el RMf se ha trasladado a la esfera pública para la detección de mentiras, como en el controvertido caso de una mujer india que fue condenada en su país acusada de haber matado a su novio sobre la base de pruebas de neuroimagen funcional, aunque en este caso no se basó específicamente en la RMf. Del mismo modo, la cobertura mediática de técnicas como la estimulación cerebral profunda puede alimentar expectativas del paciente y alterar sus respuestas a estas tecnologías. En resumen, la comprensión del público y la apreciación de la neurociencia y de la neurotecnología pueden –y deben– moldear debates sobre el uso ético de la neurociencia en la asistencia sanitaria, así como sobre el futuro de las disciplinas académicas como la psiquiatría, la psicología y la economía.

Es importante destacar que la difusión de la neurociencia también influye en los mismos expertos y en las disciplinas que directamente podrían beneficiarse de ella. Desde 2010, por ejemplo, la revista *Nature* ha intensificado la publicación de artículos sobre salud mental y trastornos psiquiátricos. Ese año esta revista le dedicó un editorial titulado *A decade for psychiatric disorders*, que puede considerarse un punto de inflexión. Su objetivo fue alertar a los medios de comunicación para que estuvieran más al tanto de la información adecuada sobre los trastornos psiquiátricos, con el fin de disipar el es-

tigma asociado con estos trastornos y crear conciencia sobre la importancia de la salud mental entre la población. También pretendía llamar la atención sobre los brillantes progresos de la investigación en neurociencias y las perspectivas futuras de la investigación en salud mental, aunque –como se reconocía en ese mismo editorial– «la integración de la biología contemporánea en muchos psiquiatras es todavía poco profunda y eso tendrá que cambiar en la próxima década». Con ello *Nature*, consciente de su influencia, pretendió divulgar la ciencia –y más específicamente la neurociencia– en la psiquiatría.

De hecho, el principal sistema clasificatorio de los trastornos mentales, denominado DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), que en 2013 publicó su 5ª edición, ya pretendía integrar los aspectos neurobiológicos subyacentes a los distintos trastornos en la propia clasificación. Desafortunadamente, dicho objetivo se ha mostrado prematuro, ya que los indudables cambios fisiopatológicos que acompañan a las enfermedades mentales carecen de la especificidad suficiente para determinar una u otra forma de expresión clínica. Así, la clasificación DSM, incluso en su moderna versión DSM-V, va a seguir fundamentándose en la descripción clínica de los trastornos mentales, con el inconveniente de que la observación de los síntomas siempre tendrá mayor subjetividad que una determinación biológica. Este hecho, asimismo, favorece el fenómeno de que coexistan, al día de hoy, enfoques de la psiquiatría basados en pruebas con otras orientaciones de escaso fundamento científico y/o ancladas en viejas teorías filosóficas nunca demostradas y carentes de eficacia terapéutica. Los medios de comunicación y los políticos, en ocasiones, son más propensos a escuchar y recoger las opiniones de supuestos expertos que trabajan desde modelos con mucha más carga ideológica que científica, ya que utilizan un lenguaje que les resulta más familiar y, en consecuencia, también más emotivo, que las de aquellos que utilizan un modelo científico. He ahí una nueva muestra de la necesidad de que el lenguaje científico sea traducido, a través de las herramientas de divulgación, a un código comprensible para los profanos.

De modo parecido, hay estudios que apuntan a que la cobertura por parte de los medios de comunicación de las interpretaciones procedentes principalmente de las técnicas de neuroimagen está influyendo en la comprensión del público de las relaciones mente-cuerpo y en las actitudes hacia los factores biológicos frente a los no biológicos en la comprensión de la conducta humana. Las tendencias actuales en la representación mediática de ciertos aspectos de la neurociencia estarían empezando a socavar los enfoques psicosociológicos a favor de los biológicos para explicar el comportamiento y sus trastornos.

También parece que la cobertura mediática de la neurociencia –al explicar los avances en la psiquiatría biológica al público, como la potencialidad, la credibilidad y la disponibilidad de terapias biológicas– beneficia a los enfoques biológicos en psiquiatría, aunque quizás en ello influyen más los medios de comunicación que los propios científicos. Sin duda, a través de la información en los medios de comunicación se influye en las actitudes del público hacia la ciencia. A propósito, también hay colectivos críticos que opinan que la cobertura de las noticias de neurociencia por parte de los medios de comunicación alienta visiones neurocientíficas excesivamente biológicas y reduccionistas de los trastornos psiquiátricos y el cerebro, unos nuevos paradigmas que a menudo se presentan como opuestos a concepciones supuestamente holísticas en que se mezclan conocimientos científicos y opiniones seudocientíficas, lo que constituye otro campo importante de actuación de la difusión de la ciencia.

COROLARIO

La difusión de la ciencia es crucial en cualquier sociedad que base su estructura social en la igualdad y la corresponsabilidad, pero las personas implicadas en los procesos de comunicación y divulgación deben ser conscientes de las fuentes y los contenido que usan, y de que la transferencia de los avances científicos a la sociedad tiene su impacto no sólo en la percepción que tiene la sociedad de esos conocimientos, sino también en la forma de percibirse a sí misma y a los individuos que la forman, y de que también influye en disciplinas académicas y clínicas distintas a las que han originado las noticias originales. Además, deben ser conscientes de cómo difunden los conocimientos, con racionalidad y emoción, adecuados a la cultura científica previa de los receptores, pero siempre con veracidad y rigor, a pesar de las simplificaciones necesarias y de los recursos estilístico, literarios, audiovisuales, etc., usados. En el caso concreto de la neurociencia cognitiva, este esfuerzo debe continuar porque la influencia que actualmente tiene sobre las implicaciones de largo alcance en salud, educación y política no es la deseable, ni las potenciales que esta disciplina científica ya puede ofrecer.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Anderson SW, Bechara A, Damasio H et al. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. Nat Neurosci 1999;2:1032-7.

Blakeslee S. How brain stores languages. Plain Dealer, 1997 July 27; p. 2I.

Campbell P. [Interview with the editor-in-chief of Nature--a decade for psychiatric disorders. Interview by: Shinsuke Koike, Atsushi Nishida, Syudo Yamasaki, and Shuntaro Ando.] Seishin Shinkeigaku Zasshi 2012;114:508-16.

Colburn D. The infinite brain: people used to think the brain was static and inevitably declined with age. The Washington Post, 1999 September 28; p. Z12.

Cook G. Plumbing the mystery of prayer with the instruments of science. The Boston Globe, 2001 May 3; p. A2.

Davis R. Brain 'map' raises hope of finding better ways to teach dyslexics to read. USA Today, 1998 March 3; p. 6D.

Eakin E. Looking for that brain wave called love; humanities experts use M.R.I.'s to scan the mind for the locus of the finer feelings. The New York Times, 2000 October 28; p. 11.

Hall CT. Fib detector: study shows brain scan detects patterns of neural activity when someone lies. The San Francisco Chronicle, 2001 November 26; p. A10.

Hall SS. Journey to the center of my mind. The New York Times, 1999, June 6; p. 122.

Henderson M. Optimists owe it all to the brain. The Times, 2001 February 5.

Lightman B. Darwin and the popularization of evolution. Notes Rec R Soc Lond 2010;64:5-24.

Lubrano A. Scientists spot site of addictive craving in the brain. Times-Picayune (New Orleans). 1997 December 7; p. A35.

Mayr E. Darwin's influence on modern thought. Sci Am 2000;283: 78-83.

Nagourney E. Vital signs: patterns; surprise! Brain likes thrill of unknown. The New York Times. 2001 April 17; p. 6.

Racine E, Waldman S, Rosenberg J, Illes J. Contemporary neuroscience in the media. Soc Sci Med 2010;71:725-33.

Spinney L. Science: are you guilty? It's all in the mind: a new test is being used to detect guilt memories in suspects. The Independent 2001 January 12; p. 8.

Tamir DI, Mitchell JP. Disclosing information about the self is intrinsically rewarding. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:8038-43.

Libros

Bennett DJ, Jennings RC, eds. Successful science communication: telling it like it is. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.

Bowater L, Yeoman K. Science communication: a practical guide for scientists. Wiley-Blackwell; 2013.

Bueno D. Órganos a la carta. Barcelona: Publicacions UB/Omnis cellula; 2007.

Bueno D. ¿Para qué sirven los transgénicos? Todas las claves de una tecnología útil y controvertida. Barcelona: Publicacions UB/Omnis cellula; 2011.

Christensen LL. The hands-on guide for science communicators: a step-by-step approach to public outreach. New York: Springer; 2010.

Cortiñas Rovira S. Història de la divulgació científica. Barcelona: EUMO; 2009.

de Semir V. La ética, esencia de la comunicación científica y médica. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas nº 25; 2010. Disponible en: http://www.fundaciogrifols.org/polvmital-mages/public/fundacio/Publicacions/PDF/cuaderno25.pdf.

Dewey J. Table of Contents to The influence of Darwin on philosophy and other essays. New York: Henry Holt; 1910.

Díaz León EJ, Amorín ME. Comunicación científica y periodismo científico: de la cultura científica a la comunicación pública de la ciencia. Editorial Académica Española; 2012.

Feynman RP, Leighton R, Hutchings E. Surely you're joking, Mr. Feynman! (Adventures of a curious character). New York: Bantam Books; 1985.

Mabrouki K, Bosch F. Redacción científica en biomedicina: lo que hay que saber. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve nº 9; 2007. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Biblio-saude/EC_09_Redaccion_cientifica.pdf.

Watson JD. The double helix: a personal account of the discovery of the structure of DNA. New York: Touchstone; 1968.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis de datos en neurociencia cognitiva

Anexo 2. Análisis estadistico de imágenes

Anexo 1
Análisis de datos en neurociencia cognitiva

J. Guardia Olmos, M. Peró Cebollero y J. Fauquet Ars

INTRODUCCIÓN

Detallar en un breve espacio las diversas formas y maneras en las que se han generado análisis estadísticos de datos en el ámbito de la neurociencia no solo es tarea imposible si no que aun más inútil. En el tiempo dedicado a leer estas tres primeras líneas de este anexo es más que probable que se haya publicado alguna nueva propuesta o modificación acerca de los modelos de análisis de datos aplicados al entorno de la investigación neurocientífica. Dos como mínimo son los argumentos que justifican lo anteriormente dicho: el primero es que el concepto neurociencia cognitiva abarca más allá de lo que se suponía en un primer momento por los años 80 y mucho es lo que se incorpora a esa denominación. El segundo argumento reside en el hecho de que lo que se denomina Neurociencia Cuantitativa Computacional (*Quantitative & Computational Neuroscience*) (QCN) ha mostrado tal desarrollo que es imposible estar actualizado sin grave quebranto de la salud. Dicho de otro modo, en las siguientes páginas el lector encontrará una muy breve guía de los fundamentos básicos del análisis de datos en la investigación propia de la neurociencia cognitiva sin que se pretenda ni ser exhaustivo ni integrador, simplemente expositivo de aquellos aspectos que nos parecen más relevantes y destacables en este tema. Eso sí, el lector encontrará una serie de referencias bibliográficas que, como es seguro que estas páginas no solventarán todas sus dudas, le ofrecerán refugio y consuelo para ampliar sus conocimientos.

En los capítulos de este texto ya se ha comentado ampliamente las características de los trabajos neurocientíficos de manera que no se insistirá sobre ello. La cuestión fundamental reside, desde un punto de vista estrictamente instrumental y metodológico, en la disposición específica de una serie de tareas de carácter cognitivo que los sujetos experimentales deben resolver, registrándose de forma simultánea una serie de datos que intentan recoger las activaciones o actividades internas del cerebro y también de la ejecución concreta de los participantes de la investigación analizados, de manera que a partir de esos valores inferir el funcionamiento cerebral y los mecanismos complejos que puedan explicar cómo el participante analizado hace frente a la tarea propuesta y la resuelve. De hecho, y en estos últimos tiempos con mucha intensidad, se intenta analizar este tipo de datos cuando el participante o sujeto se encuentra en estado de reposo (*resting*) sin una tarea concreta que resolver (v. capítulo 5). Sea como sea, el análisis de datos asociado a un trabajo en este ámbito tiene una primera contingencia que es la de establecer claramente el tipo de datos con los que se debe trabajar estadísticamente hablando. Así, se puede pensar en los siguientes tipos de datos:

- Datos derivados de la ejecución que los sujetos han hecho al tratar de resolver la tarea presentada. En este apartado se pueden disponer de datos de frecuencia de ensayos positivos (correctamente solventados) o negativos (incorrectos), tiempos de reacción asociados a cada ensayo, número de omisiones, número de anticipaciones y otras parecidas a las presentadas. Se trata de variables de carácter cuantitativo de métrica absoluta, lo que facilita su tratamiento estadístico y que sigue los aspectos clásicos del tratamiento de datos.
- Datos derivados de evaluación psicométrica de rasgos, capacidades o habilidades o cualquier otra dimensión más o menos psicológica o de salud, en general, que se supone asociada al rendimiento de los sujetos en la tarea propuesta. En este dominio nos encontraremos ante datos propios de Personalidad, Ansiedad, Capacidades Cognitivas y un largo etcétera. Muchas veces esos datos son propios de los criterios de inclusión y exclusión lo que hace que no se analicen estrictamente puesto que se usan para generar homogeneidad de la muestra en relación a las dimensiones tratadas. En general, se trata de variables de métrica ordinal o de intervalo, esto último, con muchas reservas, obviamente. En este apartado se pueden encontrar datos de sujetos que complementan los criterios de inclusión o exclusión, como puede ser lateralidad, años de estudios, fármacos, etcétera.
- Finalmente, y esa es la motivación de este anexo, los datos derivados de la señal cerebral registrada en función del tipo de paradigma que se pretenda y del nivel de señal que se asuma pertinente en cada trabajo. En este punto se encontrarán datos derivados de, por ejemplo, Resonancia Magnética (RM) para la estimación de volumetría y morfometría cerebral para la estimación de estructuras y regiones de interés, centradas en el estudio de la concentración de substancia gris. Datos de imágenes por tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) que analiza el movimiento de moléculas de agua y de su difusión en el pequeño espacio de cada vóxel y, derivado de estos datos, del mapa de tactografía que se asocia al estudio de DTI. En este apartado se encontrará también con datos de espectroscopia por resonancia magnética (ERM) que se asocia a la concentración de algunos metabolitos importantes. Se debe tratar con datos de encefalografía, tanto de electroencefalograma (EEG) general como de Potenciales Asociados con

el Evento (ERP) de manera que se dispone de una señal cerebral de múltiples canales simultáneos y de los análisis espectrales de la magnetoencefalografía (MEG) para acabar asumiendo las posibilidades de los datos de actividad metabólica y hemodinámica del cerebro, ya sea mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o imágenes por Resonancia Magnética Funcional (RMf) acerca de la señal *BOLD* o datos derivados de perfusión (v. capítulo 4).

De todos estos elementos descritos, como es obvio, se pueden establecer multitud de combinaciones y posibilidades de manera que entrar en cada una de ellas es imposible y, como se ha dicho, de poca utilidad real. Lo que es cierto y que supone el punto de encuentro es que en el ámbito de la neurociencia cognitiva, en términos generales, es que sea cual sea la tarea definida y el problema planteado, se obtiene evidencia del estado cerebral del sujeto a partir de una serie más o menos corta o larga de valores que se supone reflejan la actividad del cerebro en funcionamiento durante el periodo de tiempo registrado y que a ese dato, que se llama señal, se le asigna valor de variable dependiente y, por lo tanto, que muestra el efecto de la manipulación de las variables independientes y que no se verá afectada por las variables controladas mediante cualquiera de los diseños metodológicos habituales en estos trabajos (bloques, mixtos, factoriales, relacionados con eventos, de convolución, etcétera).

LA VISIÓN ESTADÍSTICA DE LA SEÑAL CEREBRAL

Como se decía, sea cual sea el tipo de señal analizada, se estará ante una base de datos grande con algunas peculiaridades matemáticas a considerar:

1. Se trata de datos registrados en el tiempo y, por lo tanto, se ubican dentro de las funciones $y_i = f(t_i)$ siendo el tiempo de registro una de las variables fundamentales a tratar.
2. Se trata de series temporales continuas, de manera que su análisis estará basado en funciones de densidad y de distribución que conlleva un determinado grupo de modelos de probabilidad poblacionales. En general, pues, lejos de los modelos discretos.
3. Dada la propia estructura del registro cerebral y de las limitaciones de registro, se estará ante series simultáneas de datos que presentan entre ellas una posible alta correlación y, lo que es más complejo, una evidente autocorrelación. En el primer caso la complejidad de la colinealidad se hace presente y en el segundo caso, se compromete la independencia de las observaciones. Sea una, otra o las dos a la vez, se debe hacer frente a esas contingencias.

Por lo tanto nuestro objetivo será analizar datos parecidos a los que se muestra en la figura A1-1.

La idea general del análisis estadístico de datos de señal cerebral se centra en la estimación del impacto que las variables independientes ejercen en la variable dependiente, de manera que el modelo general del que se parte, estadísticamente hablando, es el siguiente:

$$Y_i = f(X_i) + \varepsilon_i$$

donde Y representa el valor de la señal cerebral y (X_i) es la variable o variables independientes que se consideran en el modelo y ε_i el error que se deriva de la variación no explicada. Obviamente f es la función matemática que relaciona ambas variables. Actualmente, existe una amplia variedad de posibilidades en la modelización estadística de f pero aquí se abordará, inicialmente, la estimación centrada en el supuesto de linealidad. De hecho la realidad muestra que la modelización de efectos asume modelos algo más complejos que el modelo general, de manera que se analiza diversas variables independientes, de modo que el modelo a estudiar adopta la siguiente forma:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_{i1} + \beta \cdot X_{i2} + \beta \cdot X_{i3} + \ldots + \beta_i \cdot X_{ij} + \varepsilon_i$$

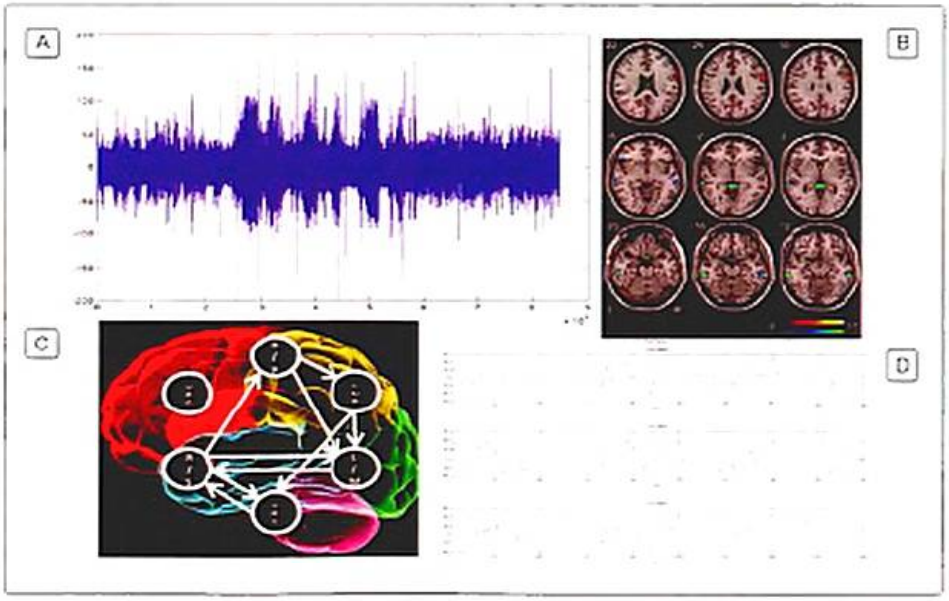


Figura A1-1. Diversos tipos de señal cerebral simulados. A) Electroencefalograma. B) Resonancia magnética funcional (RMf) global. C) RMf para unas regiones específicas. D) RMf longitudinal de 3 vóxels (datos simulados).

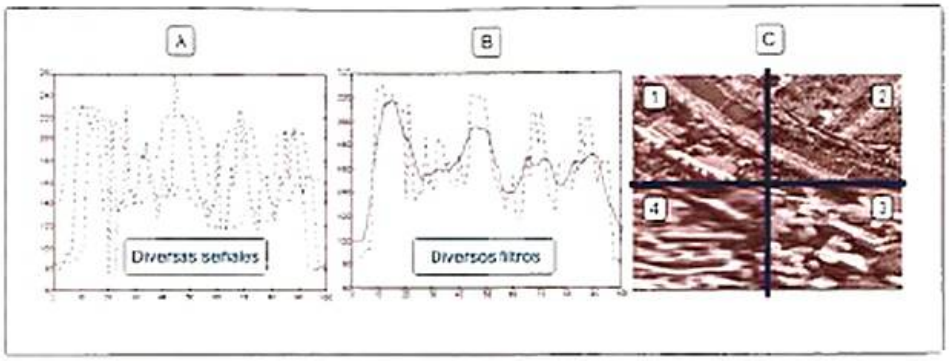


Figura A1-2. Diferentes efectos de suavizado. A) Suavizado a partir de la trimedia. B) A partir de un filtro ponderado. C) Efecto de distintos suavizados en una imagen aérea de modo que en cada cuadrante se puede observar la imagen resultante después del suavizado; como sucede en el suavizado de imágenes de resonancia magnética. 1) Imagen original. 2) Efecto de un suavizado ligero. 3) Efecto de un suavizado intermedio. 4) Efecto de un suavizado muy crítico.

de manera que el objetivo fundamental del proceso estadístico es el de estimar los valores de los coeficientes β y establecer para cada uno de ellos la significación asociada a la hipótesis estadística nula $\beta = 0$. Se debe recordar que los valores X_i se tratan de variables de diversa métrica y propiedades, puesto que se pueden incluir en este modelo variables como el efecto de pertenencia a un grupo u otro (experimental frente a control, por ejemplo) o características de sujeto (sexo, por ejemplo) o el rendimiento en una tarea cognitiva complementaria (número de ensayos correctos) o cualquiera de las variables experimentales o de control que se hayan dispuesto en el correspondiente diseño experimental.

Un aspecto muy relevante a considerar es que cuando se habla de la variable Y se hace en unos términos muy especiales, puesto que se hace de un valor de señal ya filtrado, es decir, la señal cerebral una vez preprocesada de modo que se dispone de una estimación solvente de la variable dependiente separada y diferenciada del ruido inherente a este tipo de estudios. Sea cual sea el tipo de señal registrada, debe ser filtrada y preprocesada previamente para poder disponer de ella en los términos adecuados para su tratamiento estadístico (v. Anexo 2). En estos casos el sencillo esquema que se presenta debe ser tenido en cuenta para el correcto análisis estadístico:

Señal directa → **Proceso de filtrado**
→ [(Señal filtrada) + (ruido)]

Esta cuestión es una de las más complejas y de las que generan una amplia bibliografía y el argumento es muy simple. Los errores en el preprocesamiento de la señal cerebral pueden llevar a un análisis absolutamente desastroso y no por la ineficacia del modelo estadístico, sino por la disponibilidad de datos mal preprocesados. Un compendio imprescindible para este tema puede encontrarse en Chaovalitwongse, Pardalos y Xanthopoulos (2010). Existen múltiples evidencias del efecto del preprocesado en los datos de señal cerebral y el trabajo de Pitas y Venetsanopoulos (1992) propone una serie de procedimientos y técnicas que pueden ser un buen punto de partida para estos temas. Una manera sencilla de mostrar el efecto del preprocesado y de las diversas posibilidades lo supone el trabajo de Bamer y Arce (1992) en el que se muestra el efecto de simples modificaciones en el proceso de suavizado de la señal original. La figura A1-2 muestra alguno de los efectos descritos por esos autores.

Es fácil observar como a partir de una serie de señal simulada, el efecto del suavizado, por ejemplo, genera señales distintas y, evidentemente, con serio riesgo de obtener contrastes estadísticos distintos puesto que se debe recordar que la señal con la que se trabaja finalmente es el resultado del preprocesado aplicado a la señal original. Todo este proceso debe ser contemplado con mucha precaución y rigor puesto que su importancia clave para una correcta aplicación de los modelos estadísticos es evidente. La base de este planteamiento se debe buscar en los fundamentos de la teoría de detección de señales (*Signal Detection Theory*, SDT) que plantea el mecanismo y criterio de detección de la razón señal/ruido y los modelos matemáticos y de probabilidades asociados a este problema. La figura A1-3 muestra una representación gráfica del supuesto más sencillo de la SDT para mostrar la importancia de establecer un mecanismo de diferenciación entre señal y ruido y la dificultad que presenta una pobre discriminación entendida como el solapamiento de ambas distribuciones (azul y roja). En la medida que se disponga de una discriminabilidad entre curvas (d') la razón entre señal y ruido será favorable a nuestros propósitos que en esta fase no es otro que disponer de una señal limpia de ruido.

Una aplicación algo más compleja es la que muestra Lachaux, Rodríguez, Martinerie y Varela (1999) en el que se presenta el preproceso en señal EEG y que trata de establecer una serie temporal final sobre la que se aplica el análisis estadístico (v. Fig. A1-4). En la figura A1-4 *s(t)* representa la señal directa que se registra, y en el primer paso, se obtiene *f(t)*, es de-

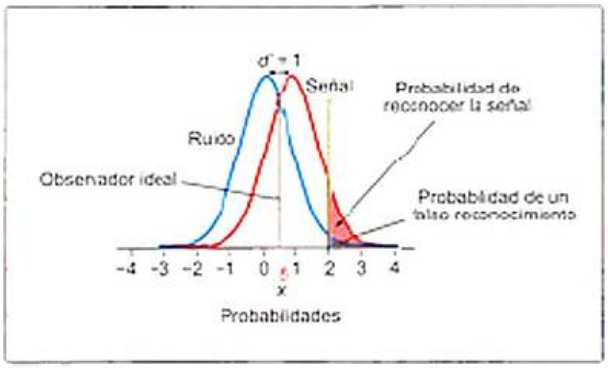


Figura A1-3. Representación gráfica del modelo simple de SDT en el que las distribuciones en color representan el modelo de cada uno de los componentes de la señal.

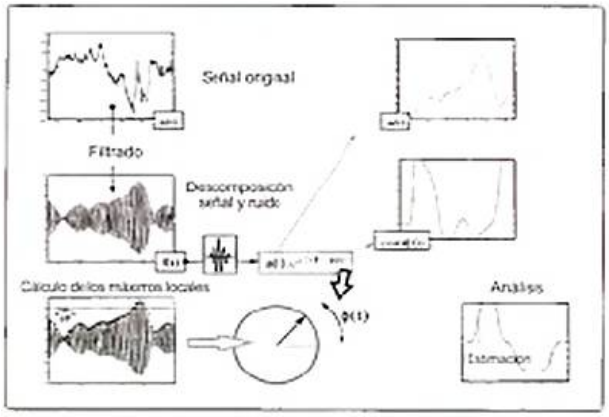


Figura A1-4. Evaluación y fases de la señal cerebral de frecuencia

cir, la señal filtrada en el dominio de la frecuencia, que puede ser estudiada en sus puntos máximos en una ventana determinada o local (*T/F*). Con la señal filtrada *f(t)* y en segundo paso, se puede modelizar ese resultado mediante los modelos estadísticos convencionales en el dominio de la frecuencia *a(t)* o utilizando los recursos propios de los técnicas de reducción de la dimensión, con las estimaciones y el uso de las rotaciones $\theta(t)$ para reducir la cantidad de información manteniendo la máxima variación explicada posible y, a su vez, estudiando las distribuciones que se asocian a las distribuciones transformadas $cos(\theta(t))$. Todos estos procedimientos pretenden, pues, disponer de una señal que facilite analizar las diferencias entre la fase de estimación y la fase de línea base (gráfico análisis de la anterior figura) sin el efecto del ruido inicial que contiene la señal directa. Para completar este tipo de aproximación al estudio de la señal cerebral puede consultarse el texto clásico de Jenkins y Watts (1968).

Complementariamente a lo anterior, un esquema que no debe olvidarse es el que proponen, en el caso de la RMf, los autores de SPM (*Statistical Parametric Mapping*) en el que queda claro las dos fases de análisis, el preproceso en primer lugar y el análisis propiamente dicho en el segundo (v. Fig. A1-5). En el anexo 2 se profundizará en el conjunto de transformaciones necesarias para poder realizar el análisis vóxel a vóxel de la imagen.

MODELO LINEAL GENERAL

Se retomará ahora el objetivo principal que es el de mostrar el modelo lineal general (*General Linear Model*, GLM) aplicado al estudio de la señal cerebral ya preprocesada. Al mismo tiempo se puede mostrar un sencillo esquema que desarrollará algo más el presentado en la figura A1-4. Es importante recordar la importancia de detectar claramente las condiciones experimentales y estrategia del diseño experimental usado y los contrastes que deben plantearse a partir de sus propiedades estadísticas y establecer que efectos son los que deben contemplarse y estimarse desde una perspectiva estadística. Así el siguiente esquema muestra el proceso de análisis:

Señal preprocesada → **Modelo lineal general**
→ Estimación del efecto de los estímulos (β_1 y β_2)
→ Significación estadística

La figura A1-6 muestra la concepción del GLM para un punto concreto del registro de la señal, por ejemplo de un vóxel en RMf o una derivación específica para ERP. Este esquema, transformado en el correspondiente modelo estadístico con el que trabajar se traduce en la siguiente expresión:

$$Y_i = \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + e_i$$

que representa el efecto modelizado en el punto «*i*» que se considera y, por lo tanto, se debe definir esa misma expresión para cada uno de los puntos «*i*» considerados. Pero, obviamente, el objetivo es el de estudiar el modelo globalmente considerado, es decir, para todos los puntos seleccionados. De

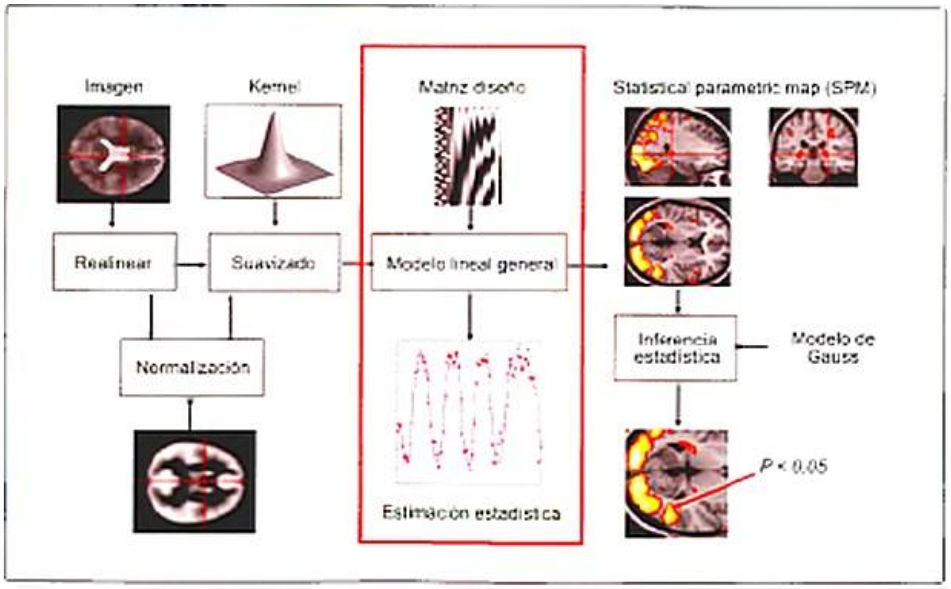


Figura A1-5. Esquema del análisis de datos en dos fases en el estudio de señal de resonancia magnética funcional.

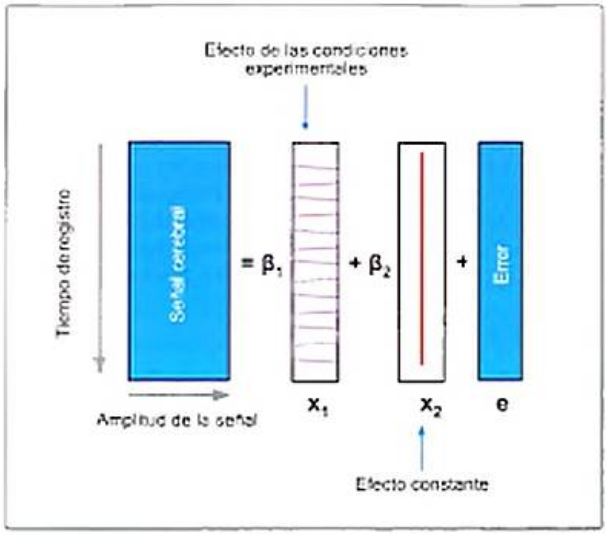


Figura A1-6. Esquema del GLM para un punto concreto (vóxel o derivación, por ejemplo) a partir de un diseño experimental.

manera que se suele hablar de un GLM masivo univariado, que reúna a todos los puntos considerados (vóxeles, por ejemplo). La expresión así definida se presentaría de la siguiente forma matricial:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

siendo Y el vector columna de orden n de valores de señal; X la matriz de orden $(n \times k)$ de las k variables independientes; β el vector columna de orden k y ε el vector columna de orden n de errores asociados. Esa expresión resume la especificación de los modelos lineales aplicados a este objetivo. Obviamente existen algunos detalles fundamentales que deben ser tenidos en cuenta. Los más importantes son los siguientes:

- Se define la matriz X a partir de las definiciones efectuadas en el diseño experimental, estableciendo los coeficientes de la matriz hessiana a partir de las propiedades métricas de cada variable independiente y de los contrastes estadísticos definidos, ya sean en hipótesis estadísticas unilaterales (coeficientes *dummy* +1 y -1) o bilaterales (coeficientes *dummy* 0 y 1).
- Los residuales deben comportarse de forma que se distribuyan normalmente de manera que $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$ lo cual supone que la media de los residuales se sitúe en 0 y su varianza en un múltiplo escalar (I) de σ^2.
- Se asume igualmente que los valores residuales «e» son independientes entre sí de manera que la matriz de Correlación/Covarianza entre las distribuciones observadas de los residuales cumple que $Cov(e) = I$ de manera que las distribuciones de los errores deben cumplir el supuesto de esfericidad. Ello implica que es factible que en la diagonal principal de $Cov(e)$ existan valores distintos de 1 lo que implicaría el incumplimiento de la condición de esfericidad, ya sea porque la matriz $Cov(e)$ no es idéntica o por que los residuales no son independientes y por lo tanto $Cov(e)$ presenta valores distintos de 0 fuera de la diagonal principal, que tampoco presenta valores 1.

Todos estos elementos sirven para que el GLM definido esté claramente especificado en términos estadísticos y que a partir de este momento se pueda plantear la opción de la estimación de los valores de β_0 y β_n. Para resolver esta cuestión se recurrirá al procedimiento estadístico más simple que es el que se suele aplicar en estos casos. Se trata de la aplicación de la técnica de los mínimos cuadrados ordinarios (*Ordinari Less Square*, OLS) que se centran en la obtención de la mejor estimación estadística de los parámetros especificados.

ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS ORDINARIOS

La aplicación de esta estrategia supone partir de un supuesto básico que le da entidad a la técnica y ese supuesto no es otro que estimar los parámetros del modelo a partir de estimar sus valores para que se maximice la siguiente función $\sum_{i=1}^{n} e_i^2 = 0$. Dicho de otro modo, se estima el valor de los parámetros para aquella función lineal (plano o hiperplano en función del valor de k, es decir, del número de variables independientes o efectos considerados) a partir de la minimización del residual cuadrático entre las distribuciones observadas y la distribución de la estimación de $\hat{Y}$, obtenida a partir del modelo especificado. De modo que la estimación OLS se centra en la siguiente expresión general:

$$\sum_{i=1}^{n} (Y_i - \hat{Y}_i)^2 = 0$$

ello implica la función de la que se parte para definir las estimaciones de los parámetros. La derivación se puede plantear de la siguiente manera. Supóngase que S representa el valor del residual cuadrático para todos los valores, así:

$$S = \Sigma e^2 = e'e = S(Y_i - (\beta_1 X_1 + \ldots + \beta_k X_k))^2$$

donde S indica el vector de -n- residuales cuadráticos. Pues bien, si se deriva respecto a 0 esa expresión se obtendrá:

$$\partial S/\partial \beta_k = 2\Sigma(-X_{ik})(Y_i - X_{i1}\beta_1 - \ldots - X_{ik}\beta_k) = 0$$

que en forma matricial podría mostrarse para cualquier registro de señal como:

$$X'Y = (X'X)\beta$$

que si se reordena, simplemente se obtiene:

$$\beta = (X'X)^{-1} X'Y$$

De forma que, efectivamente, todo modelo así especificado obtendrá una única solución para cada uno de los parámetros estimados. Análogamente la solución que se muestra es aplicable sea cual sea el número de parámetros a estimar y, por lo tanto, el modelo general se basa en la estimación de tantos parámetros como efectos se hayan definido en la matriz hessiana X o según las covariantes que se hayan igualmente especificado.

Del mismo modo, cada contraste estadístico lleva asociado su grado de significación como es habitual en la

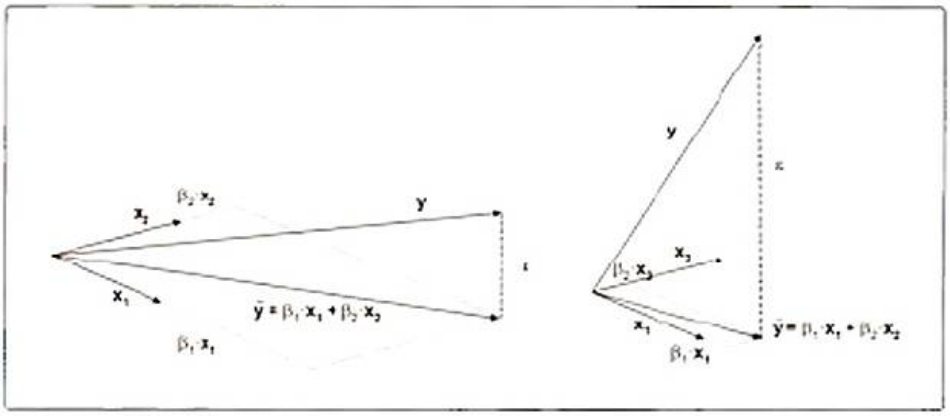


Figura A1-7. Representación gráfica del GLM. El subespacio lineal generado por las condiciones es el plano formado por todos puntos que se pueden expresar como combinación lineal de las mismas. El mejor ajuste es la proyección perpendicular de los datos en ese plano. El residuo es la diferencia entre los datos y el mejor ajuste.

estadística habitual. Recordar que el análisis de las estimaciones OLS puede plantearse igualmente desde un punto de vista más gráfico que puede facilitar la comprensión de la idea de la estimación de mínimo error cuadrático. La figura A1-7 muestra un esquema para la estimación de β_1 y β_2 por seguir con el ejemplo planteado. En este caso se puede llegar a la misma solución que el caso algebraico ya mostrado, simplemente operando a partir de la expresión de $Y=X\beta$. Así pues:

$$X^T\varepsilon = 0$$
$$X^T(Y-X\beta) = 0$$
$$X^TY - X^TX\beta = 0$$
$$X^TX\beta = X^TY$$
$$\beta = (X^TX)^{-1}X^TY$$

que coincide con la solución derivada mediante la minimización de la función mínimo cuadrática. Bien, llegados a este punto, este modelo GLM aplicado de forma sencilla a lo que aquí se propone, presenta algunas dificultades que deben ser comentadas para una mejor aplicación del modelo aquí desarrollado (v. Anexo 2).

Limitaciones del modelo lineal general aplicado a señal cerebral

Como se decía anteriormente, la aplicación de GLM en este tipo de datos no está exenta de múltiples dificultades y aspectos a tener en cuenta para una correcta aplicación de la estimación de parámetros. Aquí solo se citarán algunos detalles, los más relevantes, para que el lector los tenga presente. Brevemente,

- Es recomendable que las distribuciones de las variables independientes sean ortogonales entre ellas, es decir, el supuesto de GLM impone que las variables independientes entre sí sean linealmente independientes. Obviamente, en una situación de diseño experimental esta condición vendrá definida por la propia distribución de grupos y tratamientos y la matriz hessiana recogerá esa disposición. Por ejemplo, la matriz hessiana que se muestra en la figura A1-8 define un diseño experimental simple derivado en un diseño de bloques en RMf y tratado en SPM8.
- En ocasiones y de acuerdo al punto anterior, se plantea la posibilidad de ortogonalizar uno o varios de los vectores X_j que se implican en la matriz de modo que se rota alguno o algunos de esos vectores para que la correlación sea 0 con relación a las otras variables. Debe tenerse en cuenta en esos casos que la rotación de los vectores afecta al valor fi-

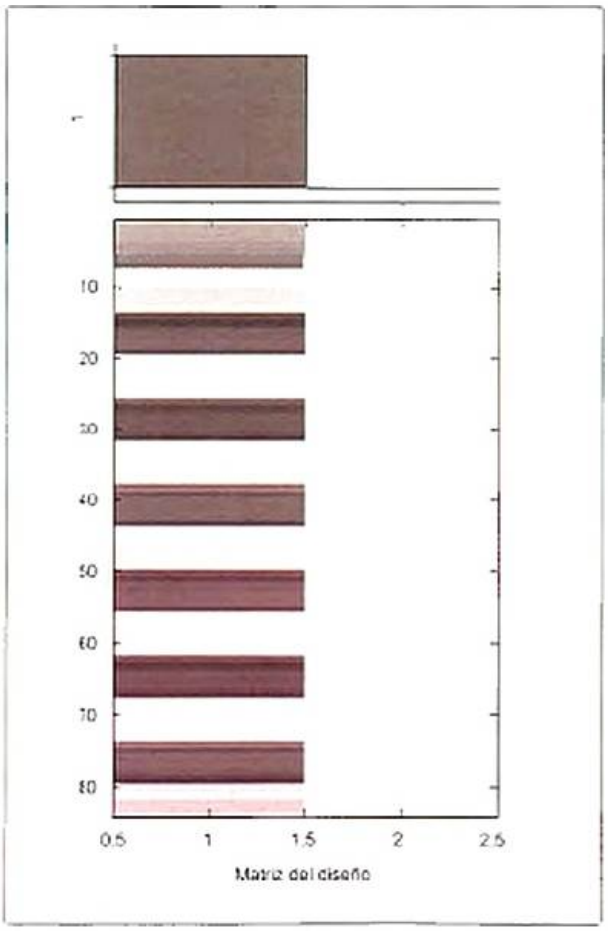


Figura A1-8. Ejemplo de matriz hessiana ortogonal en un diseño simple de bloques en las que se definen el contraste entre bloques (vector de zona claras y oscuras) y el vector general de la media general del sistema (en color claro continuo).

nal de los parámetros de forma que el proceso de reparametrización debe tenerse en cuenta.

- La rapidez de la señal cerebral no es la misma según el tipo de registro usado. Así, los valores de señal en EEG son rápidos y con poca interferencia, mientras que en el caso de RMf es una señal lenta en la que la activación se detecta tiempo después de la presencia del estímulo. Este efecto hace que GLM tenga mayores dificultades cuando se aplica en señales lentas.
- A pesar de todos los mecanismos de preproceso no se puede olvidar que el ruido no ha sido eliminado del todo de manera que sigue estando presente, aunque escaso, en la señal analizada. Por lo tanto, se debe contar con el efecto de una distribución de ruido de baja frecuencia. Esta idea es importante en la valoración de los residuales y del efecto de la varianza no explicada puesto que parte de esa varianza no explicada se debe a la presencia de ruido en la señal y a la dificultad de una distribución estrictamente aleatoria y normal de ese ruido (recordemos el precepto de la SDT).
- Del mismo modo, se recordará la presencia de autocorrelación en la señal analizada lo cual, como ya se ha dicho, conculca claramente el supuesto de independencia de las observaciones.
- En algunos modelos se establece una aproximación específica para el análisis de señales lentas, como en el caso de RMf. En esos casos se habla de un efecto de convolución que trata de asignar a cada fase de la serie temporal de una *dummy* variable que indica la presencia de estímulo o no, de manera que se asocia la presencia del estímulo con el inicio de la respuesta en forma de señal. Esa es una de las dificultades en el uso de diseños *Event Related* en el caso de señales lentas.
- En el caso de señales con ruido de baja frecuencia se suele optar por aplicar al estudio un filtro de paso alto (*High Pass Filter*, HPF) de manera que se extrae ese componente de baja frecuencia para mejorar la calidad del contraste estadístico.
- En el caso de autocorrelación serial, se suele aplicar una modificación del proceso estadístico consistente en extraer el componente autoregresivo (AR) de la serie temporal. Para ello se modifica la estimación de la varianza de los residuales incorporando las covarianzas de manera que la estimación OLS se modifica añadiendo un término W que se define como $Cov(e)$ de manera que de $Y = X\beta + e$ se migra a la forma complementaria $WY = WX\beta + We$. Como es evidente en el caso perfecto de $W = I$, la expresión de Y se ajusta al modelo general.

SIGNIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS

Como se ha dicho, cada uno de los parámetros estimados deben ser significados para evaluar hasta qué punto la hipótesis estadística nula ($H_0: \beta_i = 0$) puede ser rechazada. En ese caso, asumimos que existe efecto estadísticamente significativo entre la variable independiente a la que se asocia β_i y la serie temporal de la señal analizada. Para ello, se aplica el criterio fundamental de la razón crítica (t) entre la estimación hallada y el error estándar de la distribución muestral asociada a ese parámetro; de manera que se obtiene una razón estudentizada de muy simple significación (*p valor*) como es habitual e, igualmente, asociable a un intervalo de confianza sobre β_i y la estimación del tamaño del efecto que indique la intensidad del impacto de X_i sobre Y. Así, la expresión para cada parámetro sería la siguiente:

$$t = (c'\beta i) / (Std(c'\beta i)$$

siendo c' el contraste que se desea analizar estadísticamente, de forma que la significación de cada parámetro se ajusta a un simple ejercicio de decisión estadística, no exento de las dificultades propias de este complejo mundo de las estimaciones

Tabla A-1. Principales programas informáticos para el análisis estadístico de señal cerebral

Nombre	Dirección Internet	Observaciones
FSL	http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/	Especialmente recomendable para el estudio de regiones de interés (ROI's) y bajo el supuesto de la estimación de señal cerebral a partir del análisis de componentes independientes (ICA)
SPM	http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/	Se trata de una opción adecuada y excelente para el análisis de mapeo general y para la detección de regiones de interés (ROI's) que sirven a menudo para la generación de estudios de conectividad cerebral *(data driven)*. En esos casos aporta una muy buena solución en la estimación de conectividad en *Dynamic Causal Modelling* (DCM) y en estimaciones bayesianas
Free Surfer	https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/	Se trata de un grupo de utilidades para la representación gráfica de activaciones corticales y subcorticales. Especialmente acoplado a FSL
MRIcro	http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro/	Al igual que el anterior se trata de un programa de utilidades para la representación gráfica de activaciones. Simple de uso a partir de imágenes SPM
MarsBaR	http://marsbar.sourceforge.net/	Programa para la selección de los datos de las regiones de interés definidas. Es un extractor de datos asociado a SPM

de las probabilidades asociadas (α y β) a los errores en el proceso de decisión. Téngase en cuenta que uno de los problemas a considerar es que, a veces, el número de comparaciones enorme y, por lo tanto, ligados al posible aumento del error de tipo I y a las fluctuaciones del error de tipo II.

Finalmente, la significación de las estimaciones de los parámetros no siempre se basan en la solución OLS, se basan en soluciones derivadas del algoritmo de estimación de máxima verosimilitud (*Maximum Likelihood*, ML) que parte de supuestos distintos a los de OLS y que dadas ciertas condiciones, puede ser una opción mejor que la que aquí se ha presentado. En todo caso, las estimaciones de los parámetros deben ser significadas y analizadas desde el punto de vista de la decisión estadística.

PROGRAMAS DE ANÁLISIS DE DATOS

Se debe aclarar que estas páginas son, como se ha dicho, una más que breve introducción al complejo ámbito de los análisis de datos en neurociencia cognitiva, de manera que el lector deberá acudir a fuentes mucho más amplias y exhaustivas que lo que aquí se ha presentado. Para ello es especialmente recomendable el texto de Wallisch, Lusignan, Benayoun, Baker, Dickey y Hatsopoulos (2009) para una introducción francamente excelente al uso de *Matlab* en neurociencia. De todos modos la tabla 1 resume algunos de los programas habituales para el análisis de datos en señal cerebral mediante *tools* y *plugins* que facilitan la tarea al investigador aplicado. En el anexo 2, se profundizará en las técnicas básicas de análisis estadístico de imagen y en el GLM aplicado a estudios de RMf y a los análisis morfométricos.

Para finalizar estas páginas queda por definir, ni que sea sucintamente, cual es el futuro del tema que nos ocupa y en nuestra opinión la cuestión se centra en la definición de mejores modelos estadísticos para la estimación de la conectividad cerebral a la vez que las estimaciones y modelos estadísticos deberán basarse en planteamientos bayesianos que permitirán superar algunas de las limitaciones apenas apuntadas en estas líneas.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos originales

Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela F. Measuring phase-synchrony in Brain signals. Human Brain Mapping 1999;8:194–208.

Pitas I, Venetsanopoulos AN. Order Statistics in Digital Image Processing. Proceedings of the IEEE 1992;80:1893–921.

Libros

Abdi H. Signal Detection Theory (SDT). En: Salkind N, ed. Encyclopedia of Measurement and Statistics. Thousand Oaks (CA): Sage, 2007.

Afifi A, May S, Clark VA. Practical Multivariate Analysis. Florida: CRC Press, 2012.

Banerjee S, Carlin BP, Gelfand AE. Hierarchical Modeling and Analysis for Spatial Data. Florida: CRC Press, 2004.

Barner KE, Arce GR. Order Statistic Filtering and Smoothing of Time-Series: Part II. En: Rao CR y Balakrishnan N, eds. Handbook of Statistics 16. Order Statistics and Their Applications. New York: Elsevier, 1992.

Cabeza R, Kingston A. Handbook of functional neuroimaging of cognition. Massachussets: The MIT Press, 2005.

Chaovalitwongse WA, Pardalos PM, Xanthopoulos P. Computational Neuroscience. New York: Springer, 2010.

Congdom P. Bayesian Statistical Modelling. New York: Wiley, 2006.

Doya K, Ishii S, Pouget A, Rao RPN. Bayesian Brain. Probabilistic Approaches to Neural Coding. Cambridge: The MIT Press, 2007.

Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD. Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images. London: Academic Press, 2007.

Indrayan A. Medical Biostatistics. Florida: CRC Press, 2008.

Jenkins GM, Watts DG. Spectral Analysis and its Applications. San Francisco: Holden-Day, 1968.

Krzanowski WJ. Recent Advances in Descriptive Multivariate Analysis. Oxford: Clarendon Press, 1995.

Luecken LJ, Gallo LC, eds. Neuroimaging. Overview of methods and applications. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, 2008.

Millsap RE, Maydeu-Olivares A, eds. The Sage handbook of quantitative methods in psychology. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2009.

Wallisch P, Lusignan M, Benayoun M, Baker TI, Dickey AS, Hatsopoulos NG. Matlab for Neuroscientists. New York: Academic Press, 2009.

Anexo 2
Análisis estadístico de imágenes

C. Falcón Falcón

El objetivo de esta segunda parte del anexo es hacer un repaso de las técnicas básicas de análisis estadístico de imagen presentes en neuroimagen y de la aplicación del modelo general lineal (*General Linear Model*, GLM) aplicado a estudios de resonancia magnética funcional (RMf) y a los análisis morfométricos.

Un primer apartado de esta segunda parte del anexo introduce los conceptos básicos utilizados en análisis de imagen para los lectores no familiarizados. A continuación se explican aspectos básicos de estadística de imagen, preprocesado y una continuación del GLM explicado en la primera parte del anexo, así como la determinación de los umbrales estadísticos. Posteriormente se concreta lo anteriormente expuesto a los casos de RMf y análisis morfométrico vóxel a vóxel. La mayoría de los procedimientos aquí explicados están basados en el programa SPM (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) por ser el de mayor difusión en neuroimagen, aunque son extrapolables a la mayoría de programas alternativos pues todos tienen un funcionamiento similar (v. Anexo 1).

CONCEPTOS BÁSICOS DE ANÁLISIS DE IMAGEN

Dado que en neuroimagen se utilizan casi exclusivamente imágenes tridimensionales, en lo sucesivo, si no se especifica lo contrario, una imagen se refiere a una distribución espacial, muestreada en una malla rectangular o **matriz**, de cualquier propiedad intensiva (valor punto a punto) del tejido. Las dimensiones del mallado (medidas en milímetros o centímetros) definen el **campo de visión** (en lo sucesivo **FOV**, del inglés *Field of View*). A los elementos que delimita el mallado rectangular se les denomina vóxeles (del inglés: *volumen-element* por analogía al pixel: *picture-element* utilizado en imágenes planas). Al valor numérico del vóxel se le llama intensidad y la propiedad del tejido que representa determina la modalidad de la imagen. Cuando la intensidad representada en cada vóxel es el resultado de cálculos realizados sobre imágenes se habla de imágenes paramétricas. El tamaño de vóxel determina la resolución de la imagen y es el elemento más pequeño de tejido del que se puede extraer información. El conjunto de características geométricas de la malla (tamaño de la matriz, tamaño de voxel y posicion en el espacio) se conocen como espacio.

El almacenamiento de una imagen en un sistema digital requiere guardar dos tipos de información: los datos de referencia la imagen, incluidas sus características geométricas, que constituye la cabecera (en inglés *header*), y el conjunto de intensidades vóxel a vóxel ordenados según un orden predeterminado (volumen, en inglés *raw data*). Hay varios protocolos para guardar esta información y cada uno determina un formato distinto de imagen. Los equipos de adquisición utilizan el estándar DICOM o el *interfile* (medicina nuclear) que se caracteriza por contener en la cabecera los datos del paciente e información detallada sobre el protocolo de adquisición empleado. El formato más utilizado en neuroimagen es el **nifti**, que elimina la mayor parte de los datos de adquisición y los relativos al paciente y añade otra información útil para los análisis. En el formato nifti, cada vóxel de la imagen tiene un conjunto doble de coordenadas: los índices fila, columna y corte (i, j, k: valores enteros) de su posición en la matriz de vóxeles y las coordenadas (x, y, z; valores reales en milímetros) de su ubicación en el espacio respecto un sistema de coordenadas predefinido. La correspondencia entre ambos sistemas de coordenadas viene definido por la matriz de posición almacenada en la cabecera. Esta matriz es de 4x4 elementos y tiene la siguiente información sobre la orientación y tamaño (elementos r) y sobre la posición (parte t). Su aplicación sigue la siguiente ecuación:

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_1 \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_2 \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} i \\ j \\ k \\ 1 \end{pmatrix}$$

El uso del doble sistema de coordenadas permite realizar operaciones entre imágenes con diferentes características geométricas, al relacionar vóxeles según su posición en el espacio y no su posición en la malla. Las imágenes de referencia utilizadas en neuroimagen (modelos y atlas) suelen tener el origen coordenadas en la intersección la comisura anterior con el plano sagital medio, siendo el eje x el eje derecha-izquierda, el eje y el posterior-anterior (paralelo a la línea bicomisural) y el eje z el inferior-superior.

La visualización de la imagen (v. Fig. A2-1) puede hacerse por cortes (axiales: perpendiculares al eje longitudinal del sujeto, sagitales: paralelos al plano interhemisférico, coronales: paralelos al plano de la camilla u oblicuos: cualquier otro caso) o en representacion volumetrica en perspectiva (en inglés: *render*). A la visualización simultánea de dos imágenes superpuestas se le denomina fusión. Para visualizar una imagen se asigna a cada valor numérico, o intervalo de valores numéricos, un nivel de gris. Alternativamente, se puede asignar

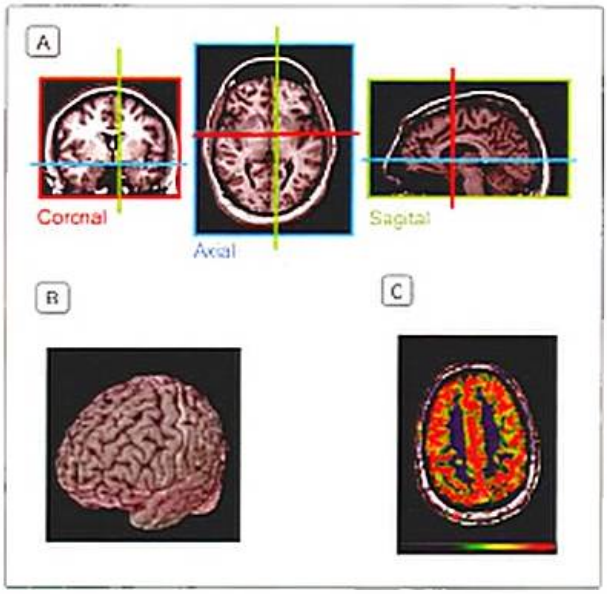


Figura A2-1. Visualización en tres planos axial, coronal y sagital (A), *rendering* (B) y fusión de una IRM estructutral con un mapa de flujo cerebral relativo en escala de colores (C).

un color definido mediante una tabla o paleta de color (lut del inglés: *look up table*). Las imágenes en escala de gris, monocromas, guardan un solo valor de intensidad por vóxel que es proporcional al valor real representado. El valor original puede recuperarse multiplicando el nivel de gris por el factor de escala que se almacena en la cabecera de la imagen. En las imágenes en color, sin embargo, se guardan tres intensidades por vóxel (correspondientes al canal rojo, verde y azul). Dado que la lut no se guarda en la cabecera del fichero de imagen, generalmente resulta imposible recuperar el valor real y, por lo tanto, las imágenes en color son útiles para el análisis cualitativo y la presentación de resultados, pero no para el análisis cuantitativo. En lo sucesivo se supondrá que las imágenes referidas son monocromas.

Las características que determinan la calidad de la imagen, a parte de la resolución, ya mencionada, son el contraste, el ruido, la presencia de artefactos y las distorsiones (Fig. A2-2). Se entiende por contraste la diferenciación por nivel de gris entre tejidos, estructuras o estados del tejido. Así por ejemplo, una imagen de tomografía computerizada (TC) tiene poco contraste entre la sustancia gris (SG) y la sustancia blanca (SB), pero mucho entre la SG y el cráneo. Así mismo, la RMf es una imagen muy poco contrastada, pues la diferencia de intensidad entre las áreas activas y las áreas en reposo es mínima. Se define por ruido la variabilidad aleatoria de los niveles de gris vóxel a vóxel. La presencia de ruido en las imágenes aumenta la variabilidad de los valores de los vóxeles y, por lo tanto, dificulta la obtención de resultados en los test estadísticos. Se entiende por artefacto a la variación indeseada de niveles de gris que tienen una estructura determinada y, generalmente, una causa conocida. Finalmente, se entiende por distorsión a la discordancia de la forma de la imagen respecto el original. Es muy común en imágenes de resonancia magnética con adquisición ecoplanar (ultra-rápidas) por las variaciones de los gradientes debidas a las corrientes de Eddy.

Hay dos tipos básicos de trasformaciones realizadas sobre las imágenes: las que afectan los valores de gris de los vóxeles y las que afectan su distribución geométrica (cambios de posición y forma). Otras herramientas de análisis son las técnicas de delimitación de subestructuras (segmentación). En posteriores apartados se explican algunas de las más utilizadas en neuroimagen.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IMÁGENES: DEL ÁREA DE INTERÉS AL VÓXEL

El propósito de la cuantificación es objetivar el análisis de imágenes. La estadística sobre los valores numéricos extraídos de la imagen es la que va a determinar finalmente la validez de la hipótesis del estudio. Una primera aproximación a la cuantificación de las imágenes es determinar un área de interés (*Region of Interest*, ROI) de la cual obtener un valor numérico que comparar entre grupos o estados. Este valor numérico

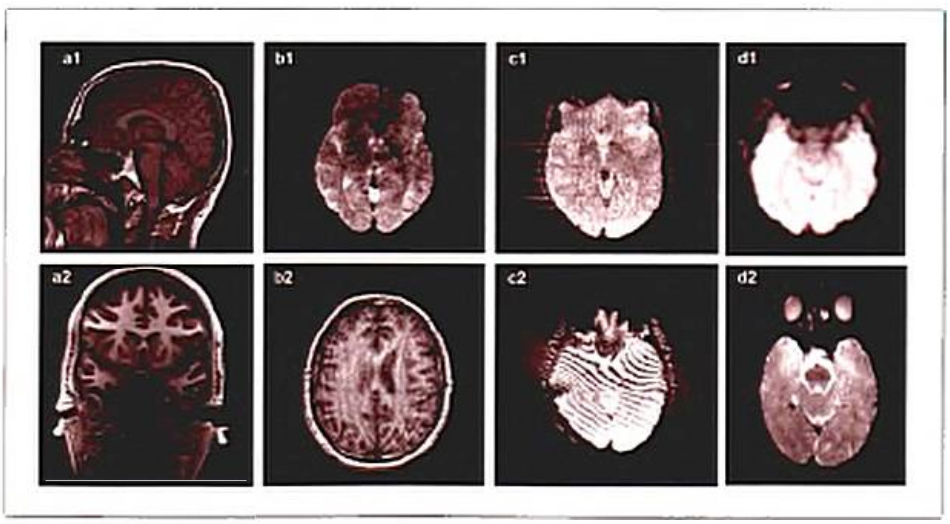


Figura A2-2. Imagen con poco (a1) o mucho (a2) contraste entre la sustancia gris y sustancia blanca. Artefactos debidos al movimiento en una imagen funcional (b1) y en una imagen estructural (b2). Artefactos de radiofrecuencia en resonancia magnética funcional por un mal aislamiento de la sala (c1) y por auriculares electrónicos mal apantallados (c2). Artefacto de susceptibilidad (pérdida de señal en la base del frontal) (d1) y distorsión geométrica (d2). En este último caso existe una proyección del frontal hacia adelante que queda reflejada en el alargamiento de los ojos.

puede ser referente a las características geométricas de la ROI (extensión, excentricidad, etc.) en estudios morfológicos o a su intensidad (captación de radioisótopo, en estudios de medicina nuclear). Las ROIs pueden obtenerse mediante segmentación manual (trazado a mano), semiautomática (ajuste interactivo de umbrales de intensidad que determinan los contornos de interés, detección de contornos supervisada, estereología) o automática (segmentación a partir de mapas de probabilidad, tractografía) de la imagen o mediante la utilización de regiones predefinidas en atlas anatómicos. La tractografía a parte de ofrecer resultados cualitativos, esto es, qué región está conectada con qué otra región, permite obtener información cuantitativa, como por ejemplo, cuál es el valor medio de la anisotropía fraccional en un tracto. El análisis por ROIs suele ser bastante robusto al compensarse el ruido vóxel a vóxel, pero poco específico. La idea de ir reduciendo el tamaño de las ROIs para ganar especificidad ha derivado en el análisis vóxel a vóxel.

El análisis estadístico de vóxel no difiere, en su esencia, del análisis de ROIs. Para cada vóxel se extrae la intensidad a lo largo de la muestra y con esos valores se hace un test estadístico según el modelo predeterminado. Este análisis podría hacerse en una hoja de cálculo convencional (una columna para cada vóxel, una fila para cada sujeto) como en el análisis por ROIs. Sin embargo, dada la gran cantidad de vóxeles de una imagen, de varios cientos de miles a varios millones, es desaconsejable utilizar esta opción. En su lugar se muestran los parámetros del test estadístico vóxel a vóxel en imágenes paramétricas (en inglés *Statistical Parametric Mapping*). Así por ejemplo, al realizar un test de dos muestras independientes de imágenes se obtiene una imagen del valor medio del grupo 1 (cada vóxel vale la media de ese vóxel en el grupo 1), una imagen de valor medio del grupo 2, una imagen de residuo y una imagen de valores del estadístico *t* (el valor de cada vóxel es el estadístico *t* obtenido en el análisis de los valores de ese vóxel).

PREPARACIÓN DE LAS IMÁGENES

Como se ha señalado en el anexo 1, el análisis estadístico vóxel a vóxel requiere una preparación previa de las imágenes. El conjunto de transformaciones necesarias para poder realizar el análisis recibe el nombre de preprocesado. El preprocesado depende de la modalidad de la imagen y del tipo de análisis, pero responde a las mismas necesidades y, por lo tanto, tiene unos elementos comunes.

El primer objetivo del preprocesado es conseguir que cada vóxel represente la misma posición anatómica a lo largo de la muestra. Esto se consigue mediante técnicas de registro. Las técnicas de registro de imágenes tienen un nombre específico en función del caso. Se conoce como reorientado a la determinación manual de la posición de la imagen, por ejemplo, la asignación de la comisura anterior como origen de coordenadas. Se conoce como realineado (en inglés *realignment*) al registro de imágenes del mismo sujeto y modalidad (p. ej., imágenes de una serie de resonancia magnética funcional). La transformación que se aplica a la segunda imagen para que coincida con la primera es una transformación de sólido rígido (cambio de posición) y viene caracterizadas por seis parámetros: tres de traslación y tres de giro a lo largo de los ejes x, y, z. Los seis parámetros se buscan iterativamente y son los que minimizan la suma de diferencias al cuadrado entre las imágenes. En caso de imágenes de diferente modalidad de un mismo sujeto, se habla de corregistro (en inglés *coregistration*). Las transformaciones también son de sólido rígido aunque en ocasiones, si una de las modalidades tiene un tamaño ligeramente inferior debido al calibrado de los equipos, puede ser conveniente añadir tres parámetros más, la dilatación de los ejes, para obtener un mejor registro. La función a minimizar suele ser la información mutua. El registro de imágenes de la misma modalidad y sujetos diferentes o sujetos que hayan cambiado su notablemente su morfología con el tiempo, por crecimiento o atrofia, se conoce como registro elástico, registro no-afín o deformación (en inglés *warping*). En este tipo de registro, aparte de cambios de posición y tamaño, permite deformaciones locales para encajar mejor la forma de las imágenes. Estas transformaciones pueden estar definidas por una combinación lineal de deformaciones sinusoidales de diferentes frecuencias o mediante mapas de deformación punto a punto. Un caso particular de registro no afín se produce cuando la imagen destino es un modelo *template* en un espacio estereotáctico predeterminado (generalmente el MNI definido en el *Montreal Neurological Institute*). En ese caso se hablará de normalización de la imagen. La normalización es el paso más difícil en cualquier técnica de neuroimagen pues trata de relacionar puntos equivalentes en cerebros con gran variabilidad anatómica. La solución adoptada por la mayoría de programas es hacer un registro que encaje las grandes estructuras comunes (posición, tamaño y forma, los lóbulos y surcos principales, estructuras subcorticales, ventrículos) y no tratar de ajustar el detalle (surcos partidos, bifurcaciones, angulaciones, desdoblamientos).

Cualquier proceso de registro tienen dos fases: la estimación, donde se calculan las trasformaciones necesarias para encajar las dos imágenes y el remuestreo (en inglés *reslice*), que es calcular los valores de los vóxeles de la imagen en un nuevo mallado. El análisis estadístico final se hace vóxel a vóxel y, por lo tanto, las imágenes preprocesadas han de compartir mallado. El cálculo del nuevo mallado se hace con técnicas de interpolación, que establece que valor corresponde al nuevo vóxel en función de la información que aportan los vóxeles antiguos (fig. A2-3). La interpolación degrada ligeramente la calidad de la imagen, por lo que en muchos casos se calculan primero todas las trasformaciones geométricas necesarias desde de la adquisición hasta la estadística (realineado, corregistro, normalización, etc.) y posteriormente se combinan y se aplican una sola vez. En particular, cualquier transformación afín (sólido-rígido o de nueve parámetros) se puede almacenar en la matriz de posición. Hay diferentes opciones de interpolación. La interpolación del vecino más próximo (en inglés *nearest neighbour*) toma como valor de vóxel en el nuevo mallado el valor del vóxel más cercano del antiguo mallado. Es útil para máscaras y atlas anatómicos, donde el valor de vóxel sirve para etiquetarlo (1/0 en caso de máscara, o número de la región en caso de un atlas); no tendría sentido asignar a un vóxel del nuevo mallado un valor intermedio, pues el nuevo valor perdería su función de etiqueta. Otros tipos de interpolación son la trilineal (promedio ponderado de los vóxeles de la antigua malla adyacentes al vóxel de la nueva malla) y los *B-splines* de diferente orden que utilizan la información de todo el entorno para realizar una estimación más precisa.

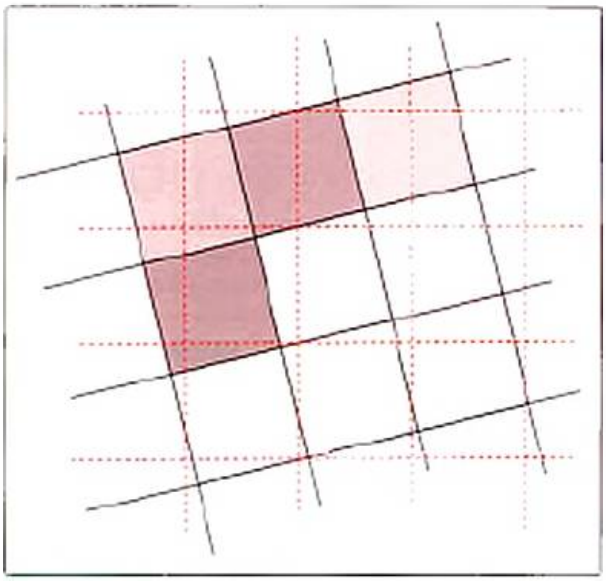


Figura A2-3. Ilustración bidimensional de remuestreado. Mediante técnicas de interpolación debe determinarse cual sería el nivel de gris que correspondería a cada vóxel de la nueva malla (en rojo) en función de los niveles de gris de la malla original (en negro).

El segundo objetivo del procesado es conseguir que los valores numéricos de los vóxeles sean comparables entre sujetos. Para ello puede ser necesario eliminar primero los cambios de escala de gris dentro de la imagen (zonas oscuras o claras). La corrección de **homogeneidad o uniformidad de iluminación** (en inglés ***bias correction***) busca que gradientes suaves de intensidad deben aplicarse multiplicativamente a la imagen para corregir el efecto. La figura A2-2 muestra un ejemplo de imagen con iluminación no uniforme. Puede verse que la sustancia blanca tiene variaciones de intensidad muy marcadas a lo largo del corte que no corresponden a ninguna característica del tejido sino a problemas en la adquisición (mal calibrado de una bobina multicanal). Una vez conseguida la homogeneidad interna, hay dos opciones para homogenizar las intensidades a lo largo de la muestra. El primero conseguir que los valores numéricos de diversos sujetos estén referidos a una misma escala de valores mediante un factor multiplicativo global (igual para todos los vóxeles de la imagen. Este proceso, conocido como **normalización en intensidad**, puede conseguirse de varias maneras en función del caso, por ejemplo, igualando los valores medios (reescalado proporcional, en inglés ***proportional scaling***) o igualando la captación de una ROI en estudios de Medicina Nuclear. No debe confundirse la normalización en intensidad con la normalización como registro de una imagen a un *template*, la nomenclatura puede inducir confusión. La segunda opción sería obtener una imagen paramétrica de cada imagen de manera que el parámetro que sustituye el valor original tenga un rango acotado de valores común a toda la muestra. Esta es, como se explicará más adelante, la solución adoptada en el análisis estadístico de imágenes morfológicas.

El tercer objetivo conseguir que la variación de la intensidad vóxel a vóxel sea realista. Desde el punto de vista fisiológico los valores de vóxeles contiguos no son independientes, pues las unidades funcionales y estructurales tienen una extensión de más de un vóxel. El ruido vóxel a vóxel aumenta la variabilidad de los datos y descorrelaciona los vóxeles contiguos. Para corregir este efecto se debe **filtrar** las imágenes. Aunque hay varios filtros disponibles, el más utilizado es el **suavizado con un kernel gaussiano** (en inglés ***smoothing***): el valor de cada vóxel se sustituye por la media ponderada de su valor y el de los vóxeles del entorno, según los pesos obtenidos en una distribución gausianna centrada en el vóxel (Fig. A2-4). El kernel gaussiano está caracterizado por su amplitud y se determina mediante su anchura a la mitad del máximo (**FWHM** del inglés *Full Width at Half Maximum*). Cuanto menor sea la FWHM, más alto será el peso asignado al vóxel central y menor el peso asignado a los periféricos, con lo que la media ponderada se parecerá más al valor original. Por contra, cuanto mayor es la FWHM, más parecido es el peso del vóxel central con el peso de los vóxeles periféricos, por lo que el nuevo valor del vóxel se verá muy afectado por los vóxeles del entorno. El uso del suavizado en neuroimagen tiene otros dos propósitos a parte de reducir el ruido de la imagen. Primero, minimiza el efecto de las pequeñas imprecisiones de la normalización al esparcir los valores de cada vóxel en los vóxeles aledaños. En segundo lugar, refuerza la correlación de los vóxeles vecinos. Los algoritmos para determinar los umbrales estadísticos en los principales programas de análisis están basados en la teoría de campos aleatorios gaussianos. Es preciso suavizar las imágenes para garantizar la variación continua vóxel a vóxel en que se basa el modelo estadístico.

MODELO LINEAL GENERAL

Tal como se ha señalado en el anexo 1, el Modelo Lineal General (**GLM** del inglés *General Linear Model*) es el marco que engloba las principales técnicas de análisis estadístico vóxel a vóxel utilizadas en neuroimagen. En este apartado se ilustra el modelo con dos ejemplos básicos. En los sucesivos apartados se verá cómo se aplica a estudios funcionales y morfométricos.

Como se ha visto en el anexo 1, el GLM utiliza toda la potencia de la geometría lineal para resolver problemas estadísticos complejos, aunque también permite definir los modelos más simples. En relación a la neuroimagen, el GLM se basa en el hecho que un conjunto de N datos, en este caso el valor de un de-

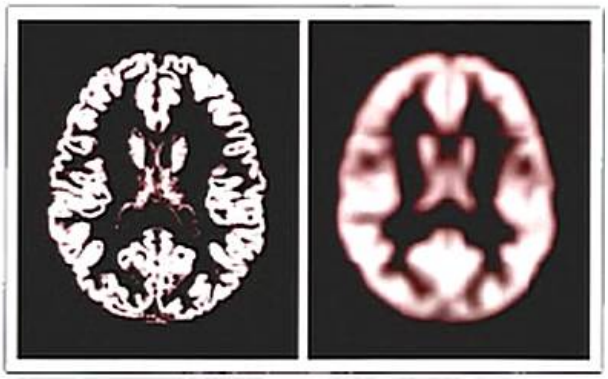


Figura A2-4. Efecto del suavizado con un kernel gaussiano en un mapa de sustancia gris.

terminado vóxel a lo largo de una muestra de N imágenes, puede ser pensado como un vector de N componentes en un espacio vectorial de dimensión N. Así mismo, cualquier condición sobre los datos también puede ser expresada mediante un vector de N componentes. Entonces un test estadístico equivale a medir la proximidad (geométrica) del vector de datos, al subespacio vectorial generado por las condiciones (Fig. A1-7, anexo 1). El propósito general de la estadística, agrupar la información de un conjunto de datos para extraer conclusiones (v. Anexo 1). La estadística será efectiva si logra explicar N datos mediante una cantidad mucho menor de condiciones. A la diferencia entre el número de datos y el de condiciones se le llama grados de libertad.

Desde el punto de vista geométrico, el GLM equivale a descomponer el vector de datos como la suma de varias componentes. GLM buscará la **combinación lineal** (suma ponderada) de las dos condiciones (en ocasiones también llamadas **regresores**) que mejor aproxime los datos, es decir, que minimice el **residuo** (parte de los datos no explicada por las condiciones). En notación matricial:

$$\boldsymbol{y} = \boldsymbol{X} \cdot \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

donde $\boldsymbol{y}$ es el vector de datos (intensidad del voxel a lo largo de la muestra), $\boldsymbol{X}$ es la matriz de condiciones (cada columna es una condición), los coeficientes beta son los factores de ponderación de la suma y $\boldsymbol{\varepsilon}$ es el residuo. Los factores beta dan una medida de la magnitud de la condición (**tamaño del efecto**) en una escala arbitraria. La matriz $\boldsymbol{X}$ se la llama **matriz del sistema** y suele representarse como una imagen, asignando a cada valor de las condiciones un nivel de gris (Fig. A1-8). La figura A1-7 muestra una representación para N=3 (espacios de dimensión superior no se pueden representar gráficamente) del concepto de subespacio lineal y proximidad geométrica para ayudar a la comprensión intuitiva del GLM. El primer ejemplo se ve que el vector de datos está cerca del plano que generan las dos condiciones. La parte de los datos que justifican las condiciones es mucho mayor que la parte de datos que no se justifican (el residuo). Por contra, en el segundo ejemplo la mejor aproximación de los datos a las condiciones dista mucho de los datos.

A modo de ilustración, véase cómo se formulan en el marco del GLM una prueba t para dos muestras independientes y una correlación. Supongamos en primer lugar, que se tiene veinte imágenes de tomografía de emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET) obtenidas mediante el trazador FDG (Fluor-desoxiglucosa), 10 correspondientes a pacientes con esquizofrenia y 10 de controles sanos. Una vez preprocesadas las imágenes, en este caso normalizadas al espacio MNI, suavizadas y normalizadas en intensidad, se quiere saber en qué áreas del cerebro hay diferencia de captación entre ambos grupos mediante un análisis estadístico vóxel a vóxel. El valor de un determinado vóxel a lo largo de la muestra es un vector de 20 componentes. Se definen los vectores de condiciones de tipo categórico: x_1 = pertenece al grupo de pacientes, x_2 = pertenece al grupo de controles. Si se han ordenado las imágenes por grupo (primero los pacientes y luego los controles), se tiene:

$$x_1 = (1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0)$$
$$x_2 = (0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1)$$

Se puede demostrar matemáticamente, y también se ve de manera intuitiva en la figura A2-5, que la combinación lineal de las condiciones que mejor ajusta a los datos, la que minimiza el residuo, es la obtenida cuando las betas son los valores medios del vóxel en cada grupo. Una vez descompuesto los datos como una combinación lineal de condiciones más un residuo, es decir, valor del vóxel es valor medio del grupo más la desviación respecto la media del grupo, cada hipótesis a verificar debe ser formulada matemáticamente mediante un contraste. Un contraste es una combinación lineal de las betas que mide el tamaño del efecto a evaluar. Se utiliza como hipótesis nula que no hay efecto alguno: «toda variabilidad de datos es aleatoria». La hipótesis alternativa sería: «es muy poco verosímil que los datos obtenidos sean al azar». Cualquier cuestión planteada sobre los datos siempre se traduce en saber si el contraste correspondiente es significativamente mayor que cero. Ser significativamente mayor que cero equivale, a efectos prácticos, a ser sensiblemente mayor que el residuo. Bajo un conjunto de asunciones, entre ellas la normalidad de distribución las variables aleatorias, y corrigiendo por el factor de escala adecuado, el co-

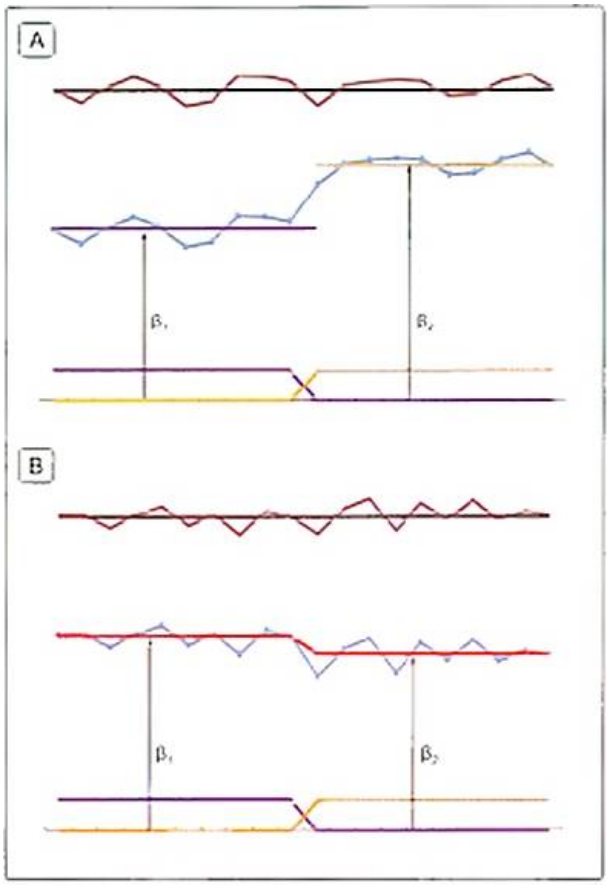


Figura A2-5. Representación del ajuste por GLM en un test de dos muestras independientes. Los datos experimentales (azul celeste) se descomponen como una combinación lineal de las dos condiciones (violeta y ocre) de pertenencia a cada grupo. La diferencia entre los datos reales y el mejor ajuste es el residuo (marrón). **(A)** Vóxel con diferencia significativa entre grupos (contraste mayor que residuo). **(B)** Vóxel con diferencia no significativa.

ciente entre el contraste y el residuo sigue una distribución *t de Student* con los grados de libertad del modelo. Este hecho permite cuantificar la significación estadística (v. Anexo 1. Significación de los parámetros).

En el estudio del ejemplo, se pueden formular varias preguntas y cada una de ellas viene caracterizada por un contraste diferente. La pregunta sobre si la captación en el vóxel es significativamente mayor en el grupo de controles que en el grupo de pacientes estaría contestada por el contraste $c = (-1,1)$. En efecto:

$$c^t \cdot \beta > 0$$

$$-1 \cdot \beta_1 + 1 \cdot \beta_2 > 0$$

que es equivalente a

$$\beta_2 > \beta_1$$

Introducir una covariable o una variable confusora (en inglés *nuisance variable*) equivale a añadir un nuevo vector de condición que permita un ajuste más preciso de los datos. El objetivo es reducir en la medida de lo posible el residuo mediante variables que justifiquen parte de la variabilidad de los datos. Cuanto menor sea el residuo, mayor será la sensibilidad del test, pues el estadístico utilizado es el cociente normalizado entre el contraste y el residuo. Retomando el caso de ejemplo, la figura A2-6 muestra el ajuste del test al añadir una nueva condición. Es importante garantizar la independencia de las condiciones. Si parte de las condiciones son linealmente dependientes, esto es, una se puede expresar como combinación lineal de las restantes, el valor de las betas correspondientes deja de estar bien definido. Diferentes combinaciones de las betas podrían dar el mismo ajuste.

En GLM el modelo que permite responder una pregunta no es único. En el caso anterior, por ejemplo, se podrían haber definido las condiciones de otra manera:

$$x_1 = (1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1)$$
$$x_2 = (1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1)$$

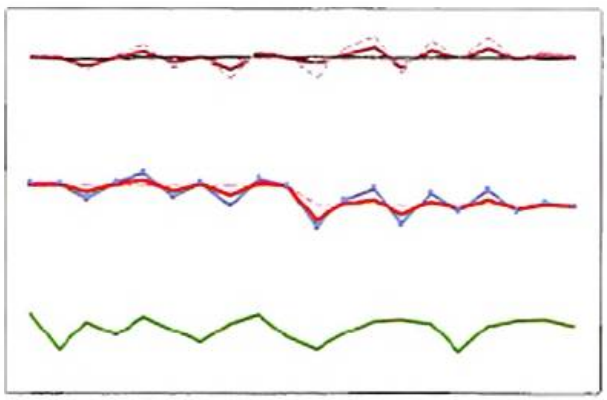


Figura A2-6. Efecto de añadir una variable confusora a las dos condiciones (línea verde). Parte del residuo puede justificarse mediante la variable confusora. El ajuste mejora y el residuo final es menor. En línea discontinua valores para ajuste previo.

Las betas en este caso serían el valor medio de toda la muestra y la separación media entre grupos respectivamente. La pregunta sobre si la captación en el grupo de controles es mayor que en grupo de pacientes estaría asociada en ese caso al contraste (0,-1) (diferencia de medias cambiada de signo significativamente mayor que cero).

El segundo ejemplo propuesto sería determinar mediante GLM en qué vóxeles la captación está correlacionada con una escala de gravedad clínica en el grupo de pacientes. Se tendrían para cada vóxel un conjunto de 10 datos y se tendría un vector de 10 valores formado por el valor en la escala clínica de cada sujeto (en este ejemplo, valores mostrados en la definición de x_2). Si se entran los datos en orden creciente de los valores de la escala clínica, se podrían definir dos condiciones:

$$x_1 = (1,1,1,1,1,1,1,1,1,1)$$
$$x_2 = (3, 3, 3.5, 4.2, 4.7, 5.2, 6, 6.1, 6.1, 7)$$

Se puede demostrar que el ajuste que minimiza el residuo es el que se obtiene cuando las betas son los parámetros de la recta de regresión (n y m) respectivamente. La figura A2-7 muestra el ajuste. El hecho de que los valores de ajuste no aparecen alineados en la figura A2-7a se debe a que las abscisas (eje x) no representan el valor de la escala clínica sino el número de sujeto. Es al hacer una representación x-y (Fig. A2-7b) cuando se ve claramente que el ajuste corresponde a la recta de regresión. El contraste para la pregunta si existe una correlación negativa entre la captación y la escala de gravedad vendría definido por el contraste (0,-1). Esto determinaría los puntos donde la pendiente cambiada de signo es significativamente mayor que cero es decir donde la pendiente es significativamente menor de cero. Análogamente, para la correlación positiva el contraste sería (0,1). Hay que remarcar que los datos en GLM pueden ser entrados en cualquier orden mientras haya una concordancia entre el orden de los datos y el de los valores de las condiciones. Si en los ejemplos se han mostrado ordenados ha sido para ganar en claridad.

Vistos estos ejemplos, podría parecer que el GLM complica de manera artificial los análisis estadísticos sin aportar nada a cambio. Se puede replicar a ello que la gran ventaja del GLM no es su simplicidad sino su versatilidad. En un marco único se puede definir tanto los modelos más sencillos como los más sofisticados.

UMBRALES DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Bajo la hipótesis nula (no hay ningún efecto, el contraste entre condiciones es aleatorio) el hecho de realizar una cantidad ingente de análisis (una imagen de funcional contiene alrededor de medio millón de vóxeles y una de estructural varios millones y cada vóxel es un test) provoca que un número considerable de vóxeles se ajusten de manera aleatoria a cualquier patrón preestablecido, dando lugar a muchos falsos positivos. Tanto en estudios exploratorios como en los descriptivos es muy importante limitar el número de falsos positivos utilizando una corrección por comparación múltiple. La aplicación de la corrección de Bonferroni (dividir la p por el número de medidas) es muy restrictiva y poco adecuada

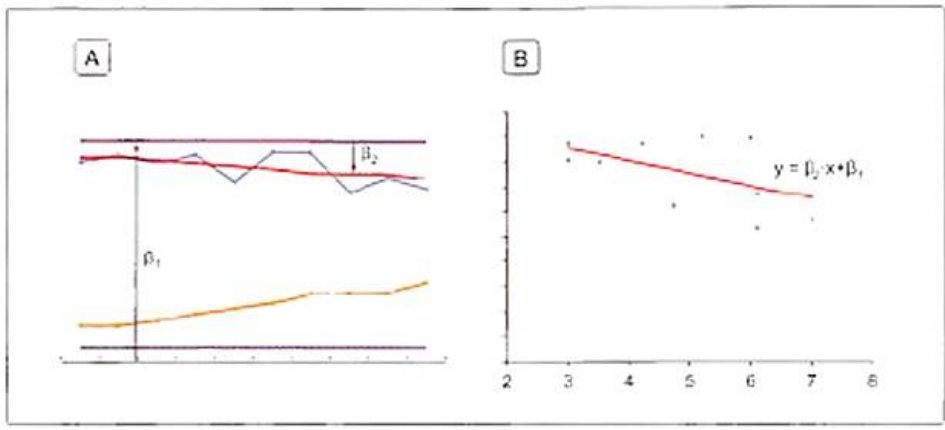


Figura A2-7. **[A]** GLM para una regresión simple. El mejor ajuste (rojo) es la combinación lineal de las condiones (escala clínica en ocre y término independiente en violeta). **[B]** Representación de la recta de regresión equivalente a la gráfica **[A]**. La pendiente y término independiente de la recta son los valores de las betas del primer ajuste.

pues supone la independencia de los tests y existe una dependencia entre vóxeles vecinos reforzada por el suavizado. La propuesta **FWE** (del inglés *Family-Wise Error*) es utilizar una medida aproximada del número de observaciones independientes y utilizar ese valor en la corrección de Bonferroni en lugar de el número de vóxeles. El número de observaciones independientes se calcula mediante la teoría de campos aleatorios gaussianos, determinando los ***resels*** (del inglés: *resolution elements*) a partir del grado de suavizado de la imagen. El criterio FWE es muy restrictivo. Garantiza la fiabilidad de los positivos a costa de aumentar el riesgo de obtener falsos negativos. Una alternativa menos restrictiva es el criterio **FDR** (del inglés *False Discovery Rate*) que consiste en determinar, cual es el umbral para el cual un porcentaje predeterminado de positivos sería un falso positivo. A modo de ejemplo, suponiendo que se tiene un volumen formado por 100.000 de variables aleatorias independientes y fijando un valor de α de 0,05, no corregir por comparaciones múltiples supondría que alrededor de un 5 % del volumen serían falsos positivos; corregir por FDR significa que sólo un 5 % de los vóxeles que son significativos son falsos positivos y el criterio FWE diría que existe sólo un 5 % de probabilidades de que alguno de vóxeles significativos sean en realidad un falso positivo. Se ve, pues, que el criterio FWE suele ser más exigente que el FDR y éste mucho más restrictivo que no corregir por comparaciones múltiples. Repasando la literatura, los umbrales más estandarizados son $p<0,001$ sin corregir por comparaciones múltiples y el criterio $p<0,05$ con corrección FWE o FDR. Existe una vía intermedia que es la corrección a nivel de *cluster* (*cluster level*, entendiendo por *cluster* un agregado de vóxeles contiguos) (Fig. A2-8). Para ello, se aplica un primer umbral no corregido que genera un conjunto de *clusters* (agregados de vóxeles cuya significación estadística está por encima del umbral). Se pregunta entonces por la probabilidad del tamaño de *cluster*, cuál es la probabilidad de encontrar tantos vóxeles contiguos por encima del umbral al azar. La corrección por comparaciones múltiples se hace en este segundo test.

Como ya se ha mencionado, la corrección por comparaciones múltiples trata de garantizar la autenticidad de los positivos, pero a su vez, incrementa el riesgo de falsos negativos. En caso de que el estudio no sea exploratorio ni descriptivo sino confirmatorio, esto es, en caso de que exista una hipótesis *a priori* sobre las regiones donde están las diferencias, se puede restringir el análisis a los vóxeles de esas regiones (en inglés *small volume correction*). Al reducir drásticamente el número de medidas independientes, los umbrales corregidos se acercan a los no corregidos y el riesgo de falso negativos decrece.

Es importante remarcar que el valor final del estadístico no es una medida de la tamaño del efecto, sino de la significación estadística del test. Por ejemplo, en un estudio de resonancia magnética funcional un mayor valor de la *t* de Student no debe interpretarse como una mayor activación del vóxel sino como una mayor certeza que el vóxel se ha activado. El incremento de certeza puede ser debido tanto a una mayor activación (incremento de contraste) como a un mejor ajuste (menor variabilidad de los datos, disminución del residuo).

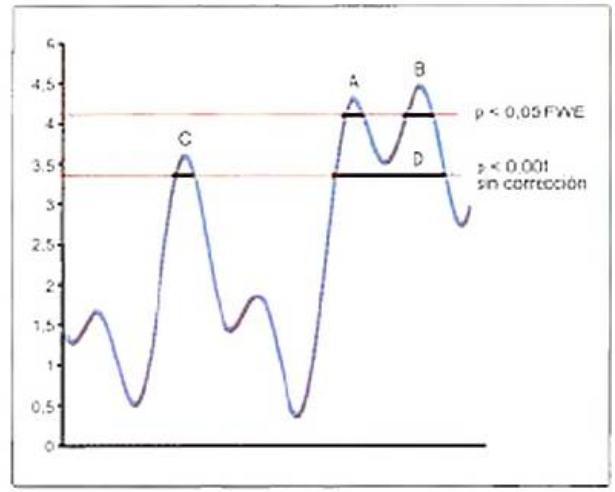


Figura A2-8. Umbrales estadísticos representados en un perfil de un mapa estadístico continuo. El umbral determina qué vóxeles son significativos. El umbral estadístico $p<0,05$ con corrección FWE por comparaciones múltiples daría como resultado dos *clusters* (A y B). El umbral estadístico $p<0,001$ sin corrección por comparaciones múltiples daría por resultado los *clusters* C y D. La corrección FWE a nivel de *cluster* se realizaría sobre la extensión (número de vóxeles por encima del umbral) en el umbral no corregido. El *cluster* D sería significativo por su extensión aplicando el criterio $p<0,05$ FWE a nivel de *cluster*, el *cluster* C no. En eje de coordenadas valor de la *t de Student*.

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

La RMf tiene por objeto determinar áreas de activación cerebral mediante imágenes de contraste BOLD. Las imágenes potenciadas en BOLD ponen de manifiesto diferencias de intensidad debidas a cambios relativos de concentración de hemoglobina y oxihemoglobina, moléculas con propiedades magnéticas diferentes. Por lo tanto, la RMf no mide propiamente la actividad neural si no su correlato hemodinámico, es decir, los cambios fisiológicos regionales asociados. Estos cambios están diferidos en el tiempo y tienen una duración más larga que la activación neural que los ha originado. La función que modela la variación de la concentración relativa de oxihemoglobina debida a una activación instantánea se conoce como función de respuesta hemodinámica (*Haemodynamic Response Function*, *HRF*).

Las características de las imágenes de RMf hacen que deban ser analizadas estadísticamente. Por una parte, la intensidad de la imagen en contraste BOLD tiene una escala arbitraria y puede tener variaciones a lo largo del volumen originadas por factores diferentes de la actividad cerebral como podría ser la proximidad de la bobina, atenuación, calibración u otros fenómenos. Eso hace imposible determinar las áreas de activación analizando solamente imágenes adquiridas en la fase de activación; se necesitan un mínimo de dos condiciones para determinar las áreas de activación y desactivación por contraste. La sustracción directa de imágenes adquiridas en ambas condiciones no es aplicable como sucede en otras técnicas de medicina nuclear. En primer lugar, las imágenes de contraste BOLD son muy ruidosas ya que utilizan secuencias ultrarrápidas del tipo ecoplanar (de 1s a 4s para escanear todo el cerebro). En segundo lugar, son imágenes de muy bajo contraste. El incremento de intensidad debida al efecto BOLD es del mismo orden de magnitud que el ruido entendido en este caso como la oscilación arbitraria media de la intensidad. La substracción directa daría un patrón de actividad casi aleatorio. Se deben adquirir una serie de imágenes consecutivas (de 30 imágenes a varios centenares) en condiciones cambiantes y hacer un análisis estadístico de éstas. Los protocolos de RMf pueden ser de tres tipos: diseño por bloques, en donde cada condición se alterna en periodos de varios segundos durante la adquisición, diseño por eventos (*event related*) en los que hay una condición de base y aparecen otras condiciones de manera aleatoria y diseños mixtos que combinan bloques y eventos aleatorios. Cada condición de la funcional tiene un patrón temporal, la respuesta hemodinámica esperada de cada estímulo, que se utiliza como regresor (modelo) en los análisis.

El preprocesado de los estudios de RMf comprenden tres pasos: el realineado de la serie para corregir los movimientos involuntarios del sujeto durante la adquisición (Fig. A2-9), la normalización al espacio MNI para poder comparar sujetos y el suavizado. La normalización puede hacerse por dos vías: normalizando las imágenes funcionales al *template* funcional o coregistrando la imagen funcional con una imagen estructural de alta resolución del mismo sujeto y aplicar posteriormente los parámetros de normalización de la imagen estructural a las imágenes funcionales. En cada caso debe evaluarse qué es más conveniente. Un paso previo, que ha caído bastante en desuso, sería la corrección del desfase en el tiempo de adquisición de los cortes (en inglés *slice timing*). Dado que los diferentes cortes de la funcional se adquieren en tiempos diferentes, se sustituye la intensidad del vóxel por la que se estima que tendría, mediante interpolación temporal, si el corte se hubiera adquirido en un instante común a todos los cortes. La corrección por *slice timing* es más necesaria cuanto mayor sea el tiempo de adquisición de un volumen (TR, tiempo de repetición) y menor la duración de los estímulos. Sin embargo, es más imprecisa cuanto mayor sea el TR.

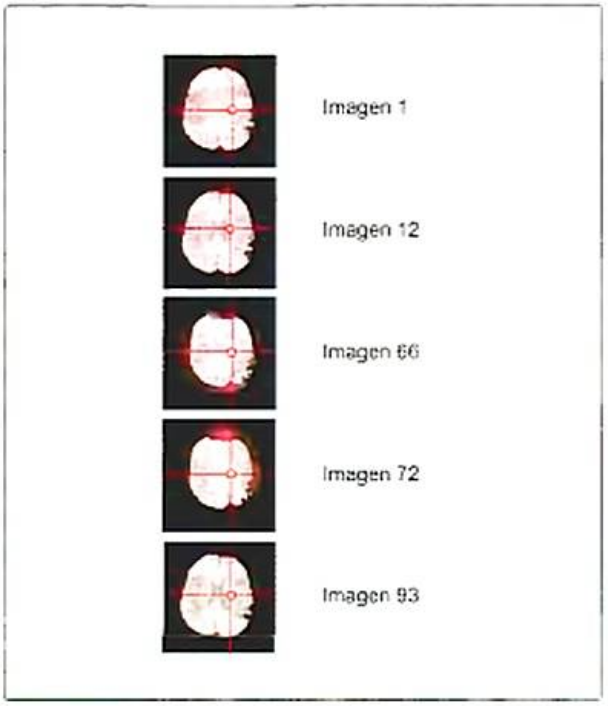


Figura A2-9. Opcional. El movimiento involuntario del paciente durante la adquisición hace que un mismo vóxel corresponda a posiciones anatómicas diferentes a lo largo de la serie.

La normalización en intensidad es interna en los programas de análisis, por lo que no debe realizarse de manera explícita. Los estudios longitudinales requieren a su vez un coregistro de la funcional post sobre el pre previo a la normalización. Otro procedimiento que puede incluir el preprocesado es la corrección de deformaciones de las imágenes ecoplanares.

Una vez procesada la imagen se hace el análisis estadístico vóxel a vóxel. Si la secuencia funcional consta de N volúmenes, los datos a ajustar mediante el GLM son los N valores del vóxel en el tiempo (serie temporal). El análisis estadístico que propone el GLM para las series temporales, también llamado análisis de primer nivel, es utilizar como condiciones la respuesta hemodinámica de cada situación experimental (tarea o estímulo). En el ejemplo se define un diseño de bloques con dos tareas y un periodo de reposo que se alternan. La respuesta hemodinámica de cada condición se obtiene combinando (convolucionando, en lenguaje matemático) la HRF con el patrón de activación de cada condición. Esta respuesta hemodinámica se muestrea en los N instantes de tiempo en los que se han adquirido los volúmenes formando un vector

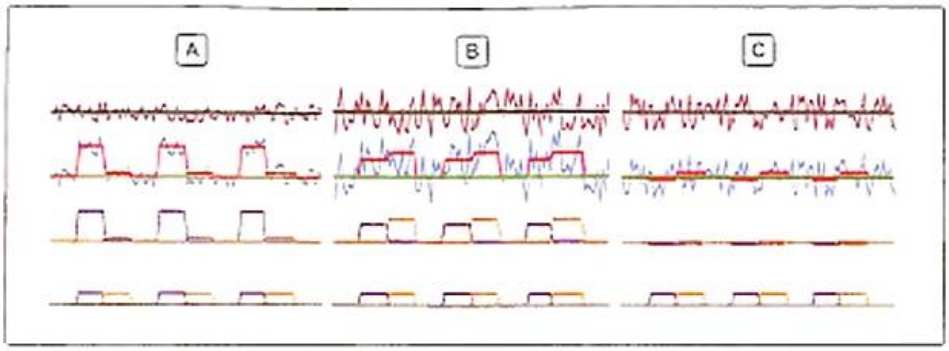


Figura A2-10. GLM para el análisis de primer nivel de un estudio de resonancia magnética funcional. Los datos experimentales (azul celeste) se descomponen como una combinación lineal de las tres condiciones; dos estímulos presentados en tiempos diferentes (violeta y ocre) y la línea base (verde). El mejor ajuste se representa en rojo. La diferencia entre los datos experimetales y el mejor ajuste es el residuo (marrón). **(A)** La beta de la primera condición es significativamente mayor que el residuo. **(B)** Las betas son del mismo orden que el residuo. **(C)** Las betas son muy inferiores al residuo.

de *N* números (Fig. A2-10). Se añade una condición con todos los valores igual a uno para ajustar el nivel medio de la intensidad de la serie (línea verde en la figura). Las otras betas determinan el incremento de intensidad medio en cada una de las condiciones. El estadístico utilizado es el cociente normalizado del contraste con el residuo medio y sigue una distribución de *t-de Student* con los grados de libertad del modelo (*N* menos el número de condiciones). Este estadístico es el que determina en qué vóxeles el contraste definido es significativo. Por ejemplo, en la figura A2-10A el contraste (1,0) (activación en la condición primera) y el contraste (1, -1) (diferencia de activación entre las dos condiciones) serían significativos. Los contrastes (0,1) (activación en la segunda condición) y (-1,1) mayor activación en la segunda condición que en la primera) serían no significativos. En los otros dos casos la activación no sería significativa para ningún contraste, pues las diferencias de las betas son del mismo orden o inferiores al residuo. El uso de variables confusoras más habitual en RMf es incluir los parámetros de movimiento como regresores. Esto permite eliminar parte de la variación de la intensidad del vóxel asociada al movimiento.

En estudios por eventos, también suelen incluirse las derivadas temporales y espaciales de cada condición, lo que permite un ajuste más preciso de la respuesta hemodinámica de los estímulos puntuales. Finalmente, el efecto de los valores extremos (*outliers*) debidos a volúmenes muy artefactados puede eliminarse definiendo regresores anuladores (*nulling regresors*) (Fig. A2-11).

Dada la gran variabilidad de los resultados individuales, muy dependientes del nivel de ruido en las imágenes, la RMf tiene poco valor diagnóstico. Su uso en la rutina clínica queda reducido casi exclusivamente a la localización prequirúrgica de áreas elocuentes. La RMf es en cambio una herramienta eficaz en la comparación funcional de poblaciones mediante análisis grupales (análisis de segundo nivel). Existen dos maneras básicas de realizar los análisis de segundo nivel: el análisis de efectos fijos (*fixed effects*, FFX) y el de efectos aleatorios (*random effects*, RFX). En el primero se realiza un análisis de primer nivel con los datos de todos los sujetos juntos y se mira si esos datos describen el modelo compuesto por los modelos individuales. El estadístico determina si el contraste es significativamente superior al residuo. Como no hay ninguna hipótesis respecto la distribución de valores en la población, las conclusiones obtenidas no son extrapolables. En cambio RFX realiza un análisis de segundo orden con las imágenes de contraste individuales. Por ejemplo, en un estudio de un solo grupo para evaluar el patrón de actividad de un protocolo de RMf, la hipótesis implícita es que si el contraste encontrado

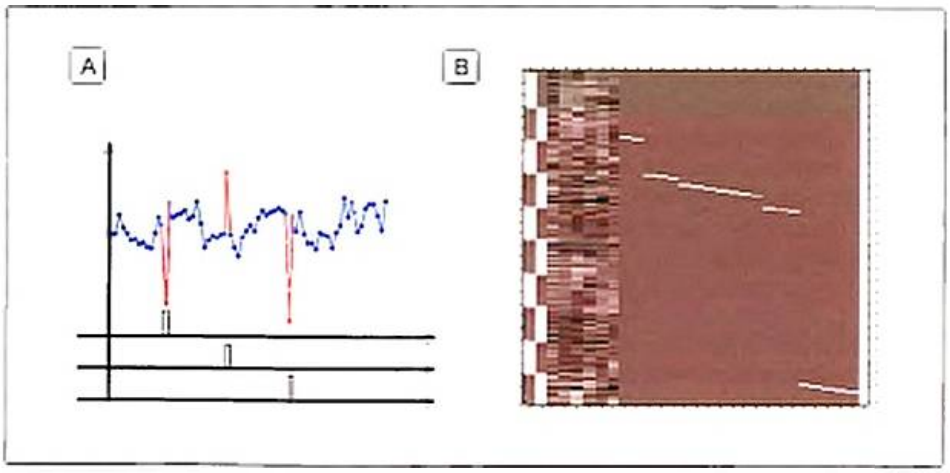


Figura A2-11. **(A)** Efecto de los regresores de anulación. El ajuste de los puntos extremos debidos a artefactos (en rojo) es perfecto gracias a la definición de condiciones tipo delta (todo ceros menos un uno). El valor de ese volumen no contribuye ni a la media ni al residuo, por lo que no afecta el valor del estadístico final. **(B)** Matriz del sistema con las condiciones en columna representada en escala de grises. Las condiciones asociadas a las tareas son las dos primeras columnas. Le siguen los seis parámetros de movimiento, 20 regresores de anulación del volúmenes y el regresor para ajustar el valor medio de la serie.

en un vóxel de un sujeto es aleatorio (falso positivo), la media del contraste de ese vóxel a lo largo de la muestra debe ser próxima a cero (hipótesis nula), puesto que es prácticamente imposible que un vóxel sea un falso positivo para todos los sujetos. Por contra, cuando la media del contraste en ese vóxel es significativamente mayor que cero se puede deducir que la activación no es aleatoria y que, por tanto, hay un efecto en ese vóxel en el grupo de población del que se obtiene la muestra. Este resultado es, pues, extrapolable al resto de la población. Análogamente, para determinar diferencias en los patrones de activación entre grupos se realiza un test de dos muestras con las imágenes de contraste. La hipótesis nula es, en este caso, que el contraste de segundo nivel (entendido como diferencia de los contrastes de los estudios individuales entre poblaciones) es cero, no hay diferencia entre grupos. Los vóxeles en los que esta hipótesis no se verifique determinan el patrón diferencial de activación entre las poblaciones. El RFX es el test de uso mayoritario, pues es extrapolable a la población general y robusto, al no tener en cuenta el residuo de las series individuales. Cualquier otro análisis de segundo nivel es así mismo factible.

MORFOMETRÍA BASADA EN EL VÓXEL

La morfometría basada en el vóxel (*Voxel Based Morphometry*, VBM) tiene por objeto determinar diferencias morfométricas entre poblaciones y/o estados mediante el análisis estadístico vóxel a vóxel de imágenes estructurales. Las imágenes estructurales deben tener un modo de adquisición 3D (un solo bloque con doble codificación de fase), preferiblemente de alta resolución y vóxel isométrico (cúbico), y tener un buen contraste entre la sustancia gris (SG) y la sustancia blanca (SB) por lo que suele utilizarse una ponderación T1. El análisis directo de las imágenes estructurales potenciadas en T1 no es realizable debido a que el valor de intensidad de esas imágenes tiene un factor de escala arbitrario y tanto el contraste entre tejidos como los niveles de gris pueden verse alterados por factores no controlados como el calibrado del escáner o la proximidad del tejido a la bobina (antena receptora). La estrategia para solventar este hecho es realizar la estadística sobre los mapas de SG y/o SB obtenidos mediante la técnica de segmentación. Estos mapas reflejan la probabilidad vóxel a vóxel de pertenencia a una clase de tejido. Por lo tanto, su intensidad está normalizada (valores entre cero y uno) y los valores son comparables entre sujetos. Previamente se corrigen las imágenes de posibles artefactos de no uniformidad de la iluminación para que, en la medida de lo posible, el mismo tejido tenga un nivel de gris dentro del mismo rango a lo largo de toda la imagen. Los programas de análisis ofrecen diferentes algoritmos de segmentación. La más habitual es asignar a cada vóxel una probabilidad de pertenencia según el nivel de intensidad y otra por posición respecto unos mapas de probabilidad *a priori*. La combinación de esta doble clasificación permite diferenciar los vóxeles de fuera del cráneo de los intracraneales con la misma intensidad: un vóxel en una región muscular del cuello tendrá un nivel de gris parecido a la SG. La clasificación por intensidad le dará una probabilidad alta de ser SG, pero la clasificación por posición le dará una probabilidad muy baja, por lo que la probabilidad final será muy baja. Los mapas de probabilidad *a priori* están en el espacio estándar por lo que este tipo de segmentación requiere una normalización. Es importante que los mapas de probabilidad *a priori* reflejen la distribución probabilística de la muestra en estudio, de lo contrario pueden sesgar los resultados. En caso contrario, se recomienda crear unos mapas los propios de la muestra. Los algoritmos alternativos de segmentación no discriminan la pertenencia o no de vóxeles con el mismo nivel de gris a través de los mapas de probabilidad sino mediante técnicas estadísticas complejas.

La preparación de las imágenes básica en VBM consta de tres procedimientos: la segmentación, la normalización y el suavizado. La normalización puede realizarse principalmente por dos vías. La primera es utilizar los parámetros de normalización calculados durante la segmentación. En este caso cada sujeto se normaliza por separado al espacio MNI, hecho que conlleva un incremento de la varianza de los valores por los pequeños desajustes del registro al *template*. Una alternativa más precisa es realizar primero un registro de gran calidad de los mapas de todos los sujetos y posteriormente hacer una normalización conjunta (los mismos parámetros para todos los sujetos). De esta manera la imprecisión de la normalización no producirá desajustes entre sujetos. El registro inicial entre sujetos se obtiene realizando el ajuste de las superficies de interfase de tejidos mediante desplazamientos punto a punto (difeomorfismos). Todos los mapas se llevan a un espacio común de la muestra (*template* de la muestra), se calcula posteriormente la transformación que normaliza dicho *template* al espacio MNI y se utiliza esa transformación para normalizar los mapas de todos los sujetos (Fig. A2-12). El acrónimo de esta técnica de normalización es DARTEL (del inglés *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*).

La estadística de los mapas de SG y SB da una medida de los vóxeles en donde la intensidad de la imagen T1 es anormal. En efecto, el valor del mapa depende del criterio de clasificación por intensidad y de los mapas de probabilidad *a priori*, pero estos últimos son los mismos para todos los sujetos. Las diferencias de intensidad entre los mapas de SG o SB de los

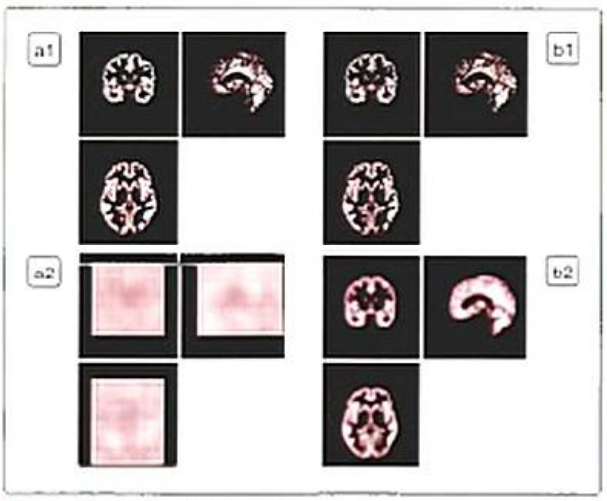


Figura A2-12. [a1] Partición de sustancia gris en el espacio MNI, [a2] jacobiano, [b1] partición de sustancia gris en el espacio MNI modulada, [b2] imagen final [b1] más suavizado.

sujetos vienen dadas por la probabilidad de pertenencia al tejido según la intensidad inicial del vóxel en la imagen T1. Se habla de una VBM en intensidad. No obstante, la interpretación desde el punto de vista fisiológico de la variación de nivel de gris en una imagen T1 es difícil. Hay autores que lo atribuyen a diferencias de densidad neuronal, aunque ningún estudio prueba que ese sea el origen de los cambios de intensidad en la imagen T1. Por otra parte, el principal interés de un análisis morfométrico comparativo es no es determinar los cambios de intensidad en una imagen T1 sino los cambios locales de volumen (atrofias e hipertrofias). La cuestión es cómo hacer un análisis comparativo de volumen tomando a partir del análisis estadístico de los valores de los vóxeles. La **VBM en volumen** se consigue modificando la intensidad vóxel a vóxel aplicando los **jacobianos** de la normalización. A este proceso se le denomina **modular** (fig. A2.12). Los jacobianos es una función matemática que calcula los factores de corrección punto a punto para que la cantidad total de tejido sea la misma antes y después de la transformación geométrica. Por ejemplo, si una región se expande al normalizar la imagen, contiene más vóxeles en el *template* que en la imagen original. Su intensidad entonces se baja (se modula) para que la suma de las intensidades de todos los vóxeles de la región normalizada sea la misma que la de la imagen original (*preserve amount*). Se consigue así codificar los cambios de volumen en cambios de intensidad. De esta manera, si la media en un vóxel para un grupo es significativamente inferior a otro grupo, se puede inferir que los mapas de ese grupo han sufrido mayoritariamente una expansión al normalizar y que esa región es, por tanto, menor (atrófica) en un grupo que en el otro. Análogamente, las zonas con hiperintensidad son reflejo de procesos de contracción y, por tanto, un indicativo de las regiones hipertróficas.

La estadística en VBM se realiza mediante el GLM según se ha mostrado en apartados anteriores. Es importante tener en cuenta que cuando se modula, hay un parte del jacobiano que es común a todos los vóxeles y responde a la diferencia de tamaño de la cabeza respecto el *template*. Este factor aumenta la variabilidad de valores a lo largo de la muestra, pues es diferente para cada sujeto, y no aporta información morfológica relevante. Su efecto se puede sustraer incorporando el volumen total intracraneal como covariable en el modelo o separando la normalización en su parte afín (cambios de posición y tamaño) y no afín (deformaciones locales) y aplicando el jacobiano sólo de la segunda parte.

REFERENCIAS

Artículos originales

Ashburner J. A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. NeuroImage 2007;38:95-113.

Lemieux L, Salek-Haddadi A, Lund TE, Laufs H, Carmichael D. Modelling large motion events in fMRI studies of patients with epilepsy. Magnetic Resonance Imaging. 2007;25:894-901.

Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. IEEE Trans Med Imag 2001;20:45-57.

Libros

Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD, eds. Statistical Parametric Mapping. The analysis of Functional Brain Images. ISBN: 978-0-12-372560-8. Elsevier. London (UK), 2007.

Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, eds. Functional MRI. An introduction to Methods. ISBN: 978-0-19-623671-1. Oxford University Press. Oxford (UK), 2001.

Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Semir Zeki et al. eds. Human Brain Function. ISBN: 978-0-12-264841-0. Elsevier. London (UK), 2004.

Páginas web

http://en.wikibooks.org/wiki/SPM
http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spmbib.html
http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslOverview
http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging

Créditos de las imágenes

Capítulo 1. Figura 1-1 imagen del papiro Wikimedia Commons. Figuras 1-3 a 1-9; 1-11 a 1-17; 1-19 a 1-22; 1-24, 1-26 y 1-27 Wikimedia Commons. Figura 1-18 caricatura de 1808 de Thomas Rowlandson. Figura 1-23 dibujo publicado por Fritsch y Hitzig en 1870. Figura 1-25 tomada de la obra *The functions of the brain*, David Ferrier (1876). Figura 1-29 dibujo de Santiago Ramón y Cajal, de la obra *Recuerdos de mi vida*, 1917, tomada de http://www.archive.org. Figura 1-33 modificada de González et al., 2006, con permiso de Elsevier.

Capítulo 2. Figuras 2-1 y 2-17 Mariana Ruiz Villarreal. Figura 2-4 Jonathan Haas. Figura 2-5 David Beeman. Figura 2-6 Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madrid. Figura 2-9 F. Jáuregui Huerta. Figuras 2-10 y 2-19 Rubén Miranda García. Figura 2-18 Curtis Neveu.

Capítulo 3. Figuras 3-13 y 3-32 cortesía del Dr. John A. Beal, *Department of Cellular Biology and Anatomy, Louisiana State University Health Sciences Center*, Shreveport. Figura 3-14 cortesía de Amber Rieder, Jenna Traynor y Geoffrey B Hall. Figura 3-17 A) dibujo realizado por Santiago Ramón y Cajal, Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madrid. Figuras 3-18 y 3-22 reconstrucción realizada a partir del software BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel (Brain Innovation, The Netherlands). Figura 3-21A) cortesía de Mark Dow, Brain Development Laboratory, Universidad de Oregón. B) modificado de Ranson, 1920. Figura 3-23 modificada de Penfield y Rasmussen, 1950. Figura 3-34A) H. Zell. B) Ramón y Cajal, 1899. Figura 3-35A) Steven G. Johnson. B) Kabir Bakie. Figura 3-36 Thomas Prior.

Capítulo 4. Figuras 4-4, 4-7 y 4-31 cortesía del Dr. Luis J. Santín, Universidad de Málaga. Figura 4-6 Rubén Miranda. Figura 4-10 modificada de Mikael Häggström, Wikipedia Commons. Figura 4-11 cortesía del Dr. Álvarez-Linera, Hospital Ruber Internacional, Madrid. Figuras 4-13, 4-14, 4-17, 4-27 y 4-29 Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer, Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid. Figuras 4-15, 4-16, 4-18, 4-19, 4-26 y 4-28 cortesía del Dr. Álvarez-Linera, Hospital Ruber Internacional, Madrid. Figuras 4-20 y 4-21 Laboratorio de Psicobiología, Universidad de las Islas Baleares. Figura 4-22 y 4-24 Centro MEG Complutense, Dr. Pérez Modrego. Figura 4-23 cortesía del Dr. Toni Cunillera, Departamento de Psicología Básica, Universidad de Barcelona y Cognition and Brain Plasticity Unit, Hospital de Bellvitge, Barcelona. Figura 4-25, Laboratorio de Psicobiología, Universidad de las Islas Baleares. Figura 4-30 colección particular de los autores. Figura 4-32 Toni Valero Cabré. Figura 4-33, Unidad de Daño Cerebral, Hospital Beata María Ana, Madrid.

Capítulo 5. Figura 5-3 imagen reproducida en el laboratorio del Centro de Bioimagen del Instituto de Medicina Computacional, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Figura 5-4 Morgan VL et al., 2009. Figura 5-6 imágenes obtenidas mediante TextBox, ©California Institute of Technology. Figura 5-7 reconstrucción mediante la plantilla cerebral del programa FSLVIEW version 3.1.8; http://www.fmrib.ox.ac.uk/). Figura 5-8 Cauda et al., 2010. Figura 5-9 Hagmann et al., 2008. Figura 5-10 Fair et al., 2009. Figura 5-11 Sepulcre et al., 2010. Figura 5-12 Andrews-Hanna et al., 2010; reconstrucción mediante la plantilla cerebral del programa CARET: http://brainmis.wustl.edu/wiki/index.php/Caret:*Download). Figura 5-14 modificada de Seeley et al. 2009; reconstrucción mediante plantilla cerebral del programa CARET: http://brainmis.wustl.edu/wiki/index.php/Caret:*Download).

Capítulo 6. Figuras 6-1 a 6-9 Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara. México.

Capítulo 8. Figura 8-3A) modificada de John A. Beal, Wikimedia Commons. Figuras 8-4, 8-5A), 8-7B), 8-8B), 8-9A) Didier Descouens, Wikimedia Commons. Figuras 8-3B), 8-5B, 8-6 (imagen de la izquierda), 8-7A), 8-8A), 8-9C), 8-11, 8-20, 8-26 (imagen derecha), 8-27 y 8-32 Wikimedia Commons. Figura 8-8C Kenneth Hawes, Wikimedia Commons. Figura 8-9B Vincent Mouttre, Wikimedia Commons. Figura 8-10 Imagen izquierda: Thomas Schoch, Wikimedia Commons. Figura 8-19 Christian Cremer, Wikimedia Commons. Figura 8-21 Campos CO, Sinagra M, Verrier D, Manzoni OJ, Chavis P, Wikimedia Commons. Figura 8-22 Lefèvre J, Mangin J, Wikimedia Commons. Figura 8-28 Wikimedia Foundation Inc., Wikimedia Commons.

Capítulo 9. Figura 9-2 reproducción de *La condition humaine* de René Ma-gritte (1933). Óleo sobre lienzo (100 x 81 x 1,6 cm) enmarcado en 116,2 x 96,5 x 4,4 cm. La imagen es cortesía de la National Gallery of Art (Collectors Committee), Washington. Figura 9-5 reproducción del Hortelano por G. Arcimboldo (1527-1593).

Capítulo 10. Figuras 10-1, 10-2, 10-28 y 10-31 Wikimedia Commons. Figura 10-3 modificada de Rodieck, 1998. Figuras 10-4, 10-5, 10-11 y 10-12 Arviar et al., 2010. Figura 10-7 Fulvio Capurso. Figura 10-9 modificada de Weiten, 2006. Figura 10-13 modificada de Sekuler y Blake, 2002. Figuras 10-15 y 10-17 creadas con el software BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, Brain Innovation, The Netherlands y modificada por Fulvio Capurso. Figura 10-16 Wikipedia. Figura 10-18 procedente de los archivos de la NASA y tomada de http://www.google.es/images. Figura 10-20, 10-22, 10-23, 10-25, 10-26 y 10-27 imágenes creadas con el software BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, Brain Innovation, The Netherlands. Figura 10-21 http://persci.mit.edu/gallery/checkershadow. Figura 10-28 Wikimedia Commons.

Capítulo 11. Figura 11-3 Jim Bell, Wikipedia. Figura 11-4 modificada de Wikipedia. Figura 11-6 (izquierda) Jaslow et al., 1998. (Derecha y abajo) Fritzsch et al., 2008. Figura 11-7A) Wikimedia Commons. 11-7B) modificada de http://www.graphicshunt.com/health/images/inner_ear-1732.htm y www.neuroreille.com/promenade/english/ecoute/semfract.jpg. Figura 11-8 modificada de Oarih en Wikipedia. Figura 11-9A) Kemp, 1978, Copyright 1978 Acoustical Society of America. 11-9B) Siegel, 2004. Figura 11-10 Manley y Clack, 2004. Figura 11-12, A y B) Dallos, 1986 C) Tomado de Palmer y Russell, 1986. Figura 11-13 Rose et al., 1967. Figura 11-15 modificada de Allyn

y Bacon, en www/courses.washington.edu/psy222/OverheadSlides. Figura 11-16 creada con el *software* Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, Brain Innovation, The Netherlands. Figura 11-17 reproducida con modificaciones de www.sciencephoto.com/media/307222/enlarge. Figura 11-20 Mysid Dvortygirl, Wikipedia.

Capítulo 13. Figura 13-1 M. Koebl. Figura 13-2 modificada de Maezto et al., 2001, con autorización de American Chemical Society. Figura 13-5 Wikimedia Commons.

Capítulo 14. Figura 14-1 (derecha) adaptación de una imagen de uso público creada por Patrick J. Lynch. Figura 14-2 Georgopoulos, 2002, con permiso de Elsevier. Figura 14-3 imágenes de uso público creadas por el Gobierno Federal de los Estados Unidos (parte superior) y Ruth Lawson (parte inferior). Figura 14-4 adaptación de varias imágenes de uso público creadas por Pearson Scott Foresman (izquierda) y el National Institutes of Health (derecha). Figura 14-4 adaptación de del Abril et al. 2009. Figura 14-6A) Imagen de uso público creada por Louisa Howard. B y C) adaptaciones de dos imágenes de uso público creadas por Uwe Gille (superior) y Marek Mazurkiewicz (inferior). Figura 14-7. A) adaptaciones de imágenes de uso público creadas por Ruth Lawson (superior) y Duke (inferior). B y C) Imágenes de uso público cedidas por Electron Microscopy Facility at Trinity College (B) y National Institutes of Health (C).Figura 14-8. Adaptación de una imagen de uso público creada por David Richfield. Figuras 14-9 y 14-10 modificadas de del Abril et al. 2009. Figura 14-12 modificada de Carlson 2010. Figuras 14-13 y 14-14 adaptaciones imágenes de uso público creadas por Patrick J. Lynch. Figura 14-15 modificada de Penfield y Rasmussen, 1950. Figura 14-16 Graziano et al., 2002, con permiso de Elsevier. Figuras 14-17, 14-21, 14-27, 14-30 y 14-31 adaptaciones de varias imágenes de uso público de la *Anatomía de Gray* (1918). Figura 14-25 Granziera et al., 2009. Figura 14-26 Wikimedia Commons. Figura 14-28A) Gigandet et al., 2008. B) Imagen creada y publicada por el Dr. Aaron G. Filler, quien autoriza su uso en el ámbito académico y científico. Figura 14-32. Held y Hein, 1963; editorial APA, reproducida con permiso (APA no se hace responsable de la precisión en la traducción del contenido).

Capítulo 15. Figura 15-7 adaptada de Chira et al., 2013.

Capítulo 16. Figura 16-1 modificada de Henke, 2010. Figura 16-3 *Aplysia californica*. Wikipedia Commons. Figura 16-5 modificada de Snodgrass y Feenan, 1990. Figuras 16-7, 16-13, 16-18, 16-20, 16-21, 16-22 y 16-23 reconstrucciones realizadas a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, [Brain Innovation, The Netherlands]. Figuras 16-9 y 16-15 cedidas por el Dr. Josep M. Serra. Figura 16-12 González-Rodríguez y Muñoz-Marrón, 2008. Figura 16-14 modificada de Muñoz-Marrón, 2009. Figuras 16-16 y 16-17 adaptadas de Ranganath y Ritchey (2012). Figura 16-19 Wikipedia.

Capítulo 17. Figuras 17-1, 17-2, 17-3 y 17-6 Dr. Rubén Miranda. Figura 17-4 modificada de White y McDonald, 2002. Figura 17-5 mono *rhesus* (*Macaca mulatta*). Wikimedia Commons. Figura 17-7 modificada de Botempi et al., 1999. Figura 17-9 modificada de Zola-Morgan y Squire, 1990. Figura 17-11 modificada de Kim y Cabeza, 2007.

Capítulo 18. Figura 18-11 Einar Fredriksen. Figura 18-15 Ilustración sagital medial de Patrick J. Lynch.

Capítulo 19. Figuras 19-12, 19-14 y 19-16 modificadas de Rodríguez-Fornells et al., 2007.

Capítulo 20. Figura 20-1 Krall K, 1912, Wikipedia. Figuras 20-4, 20-5 y 20-6 reconstrucciones realizadas a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, (Brain Innovation, The Netherlands).

Capítulo 21. Figura 21-1 David Shankbone. Figura 21-4 fotografía de los adipocitos cortesía de Department of Histology, Jagiellonian University Medical College. Autora de la figura del aparato gastrointestinal, Mariana Ruiz. Figura 21-8 modificada de Kivington, 1992. Figuras 21-10 y 21-13 modificadas de Haber y Knutson, 2010. Figura 21-11 reconstrucción realizada a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, (Brain Innovation, The Netherlands). Figura 21-14. Cortesía de Susanna Carmona.

Capítulo 22. Figura 22-5 Dieter TD, Wikimedia Commons. Figura 22-10 Joachim Huber, Wikimedia Commons. Figura 22-11. *Pelea Rese*, del pintor y escultor francés Jean-Léon Gérôme (1872). Óleo sobre tela. Figuras 22-12 y 22-14 Diego Redolar, reconstrucciones realizadas a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, [Brain Innovation, The Netherlands]. Figura 22-13, Diego Redolar. Figura 22-15 imagen basada en el trabajo de Ishizu y Zeki, 2011. Figura 22-17 Philip Dostiker.

Capítulo 23. Figura 23-2 modificada de Fernández Mendoza et al., 2009. Figura 23-3 modificada de Kryger et al., eds., 2011. Figura 23-4 modificada de la imagen del cerebro sagital de Patrick J. Lynch, Wikimedia Commons. Figuras 23-6, 23-8 y 23-10 modificadas de Saper et al., 2001. Figura 23-9 Diego Redolar. Figura 23-11 modificada de Dang-Vu et al., 2010. Figuras 23-12 y 23-14 modificadas de Walker, 2010. Figura 23-13 modificada de Huber R et al., 2004.

Capítulo 24. Figuras 24-3 y 24-4 Wikipedia. Figura 24-7 J. M. Garg.

Capítulo 25. Figura 25-5, imagen del cerebro del gato procedente de los archivos de la NASA. Figura 25-8 Laboratorio de Psicobiología de la Universidad Autónoma de Barcelona. Figuras 25-9 y 25-24 proporcionadas por R. Adolphs. Figura 25-10, R. Adolphs et al., 1995. Figuras 25-15 y 25-23 Ingrid Sánchez Martín. Figura 25-17 Ingrid Sánchez Martín y Diego Redolar Ripoll. Figura 25-18 Imagen de Elizabeth Phelps. Tomado de LeDoux, 2007. Figura 25-20 imágenes de los recorridos de las ratas por cortesía de Jéssica Ruiz Sánchez. Figura 25-25 modificada de Whalen et al., 2004. Figura 25-26 Hariri et al., 2002. Figura 25-27. Modificado de Patrick J Lynch y de Gazzaniga, MS., Ivry, RB. y Mangun, GR. (2009). Cognitive neuroscience. New York: Norton. Figura 25-28A) Wikipedia B) Modificada del dibujo original de John M. Harlow, 1868. Figura 25-30 Phelps et al., 2004. Figura 25-31 Gazzaniga, MS., Ivry, RB. y Mangun, GR. (2009). Cognitive neuroscience. New York: Norton. Figura 25-32 Blair et al., 1999. Figura 25-33. Reconstrucción realizada a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, [Brain Innovation, The Netherlands]

Capítulo 27. Figura 27-2 Hill et al., 2010. National Academy of Sciences, EE.UU. Figura 27-3 Toga et al., 2006, y Gogtay et al., 2004. National Academy of Sciences, EE.UU. Figura 27-7 imágenes basadas en estudios de Haber, 2003, y Castellanos et al., 2006. Figura 27-8 imagen facilitada por Erick Canales-Rodríguez. Figura 27-9 imágenes basadas en el estudio de Yeo et al., 2011. Figura 27-13 imágenes basadas en el estudio de Kirk et al., 2011. Figuras 27-16 y 27-17 imágenes basadas en el estudio de Prado et al., 2011. Reconstrucciones realizada a partir del *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, [Brain Innovation, The Netherlands]. Figura 27-18 Clearance Center, 2012.

Capítulo 28. Figuras 28-2 y 28-5 imágenes creadas con el *software* BrainVoyager Brain Tutor, con permiso de Rainer Goebel, [Brain Innovation, The Netherlands]. Figura 28-6 Hugo Gambo. Figura 28-7 modificada de Patrick L. Finch. Figura 28-8A) Mike Richey. B) Moshe Blank. Figura 28-9 modificada de Alkire et al., 2008.

Anexo 1. Figura A1-2 Barnes y Arce, 1992. Figura A1-4 Lachaux, Rodríguez, Martinerie y Varela, 1999. Figura A1-5. SPM8 (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols y Penny), 2007.

Índice analítico

booksmedicos.org

Los números de página seguidos de f indican figura; los seguidos de r indican recuadro y los seguidos de t, tabla.

A

5α-dihidrotestosterona, 576
5α-reductasa, 576
Abismo visual, 284
Absorción, 259
Abulia, 724, 734
Acalculia, 329r
Acceso léxico, 503
Accidente cerebrovascular, 123
Acetilcolina, 20, 49, 54
Ácido
– desoxirribonucleico, 10
– γ-aminobutírico, 53
Acinetopsia, 277
Acromatopsia, 275
Actividad(es)
– alfa, 602, 609
– beta, 602, 609, 625
– gamma, 625
– theta, 602, 609, 625
Acueducto de Silvio, 71r
Adaptación motora, 614
Adenosinmonofosfato cíclico, 172
Adenosintrifosfato, 35
Adicción, 556, 559r
Afasia(s), 14
– anómica, 494r
– de Broca, 14, 493r
– de conducción, 490, 493r
– expresiva, 465
– global transitoria, 138
– motora, 464, 465; véase también *Afasia de Broca*
– receptiva, 465
– sensorial, 464; véase también *Afasia de Wernicke*
– subcortical motora, 495r
– transcortical
– – motora, 491, 494r
– – sensorial, 491, 494r, 505
– unilaterales, 502
– de Wernicke, 15, 493r
Agenesia, 218
– de cuerpo calloso, 457
Agiria, 217
Agnosia
– táctil, 329
– visual, 271, 279
– – apercептiva, 279
– – asociativa, 279
Agrafia, 329r
Agramatismo, 493r, 509
Agresión, 104, 589, 654, 683
– afectiva, 653
– predatoria, 653
– social, 707
Alcance sensorial, 235
Alcohol, 621
Alerta, 613
– tásica, 390
– tónica, 390
Alexander, Gene, 434
Alexia, 495r
α-aromatasa, 584
Algoritmos, 744
Alucinaciones hipnagógicas, 629
Amígdala, 23, 68, 81, 104, 341, 403, 429, 546, 553, 650, 656, 731f
– basolateral, 100, 669
– lateral, 662
Amnesia, 445, 454
– anterógrada, 426
– dioncetálica, 562
– de la fuente, 427
– retrógrada, 426, 447
– – graduada temporalmente, 449
Amor, 593
Amortognosia, 329
Análisis
– de componentes independientes, 150
– multifactorial de patrones, 151
– por vóxel semilla, 150
Anestesia cerebral, 138
Anfetamina, 621
Anisomicina, 450
Anisotropía fraccional, 193
Anomia, 494r
Ansiedad, 65, 715
– crónica, 720r
Antiapoptosis, 863
Antígeno leucocitario humano, 597
Aparato de Golgi, 30
Apatía, 724, 734
Apego social, 65
Aplanamiento afectivo, 734
Apnea del sueño, 624, 626
Apolipoproteína E, 197
Apoptosis, 210
Apraxia(s)
– constructional, 385
– constructiva, 96
– ideomotora, 385
– motoras, 385
Aprendizaje, 163, 613, 658
– de asociaciones, 430
– a corto plazo, 416
– declarativo, 666
– emocional, 413, 541, 658
– – explícito, 666
– episódico, 423, 666
– espacial, 441, 666
– a largo plazo, 416
– motor, 706
– por observación, 414
– procedimental, 421
– relacionado con el refuerzo, 543, 552, 557, 673
– semántico, 423, 666
Aprosodia, 646
Aproximación *Exo-Dero*, 203
Aracnoides, 69
Arco reflejo, 354r
Área(s)
– de asociación
– – multimodal, 94, 650
– – parietal posterior, 321
– de Broca, 85, 413, 435, 464, 489, 705
– de Brodmann, 729
– fusiforme facial, 279
– Heschl, 468
– inferotemporal, 278
– – lateral, 767
– mediotemporal, 276
– motora
– – presuplementaria, 988, 369
– – suplementaria, 96, 97, 310, 323, 366f, 422, 449, 476, 749r
– parabraquial, 570
– parahipocampal, 279
– – dorsal, 368
– – ventral, 368
– preóptica, 570, 579
– – medial del hipotálamo, 654
– – ventrolateral, 604, 605
– – – del hipotálamo, 610
– septal, 87
– somatosensorial
– – primaria, 321
– – secundaria, 94

Área(s) (cont.)
– subcallosa, 87
– – ventral, 680, 780
– tegmental ventral, 57f, 545, 606, 731f
– temporal
– – media, 767
– – medial, 527
– de Wernicke, 86, 301, 435, 588
Aristóteles, 4
Arousal, 553, 602, 606, 636, 668, 715, 731, 753, 621
– confusional, 627
– emocional, 625
Arquicorteza, 87
Asambleas neuronales, 413
Aserinsky, Eugene, 603
Asimbolia táctil, 329
Asimetrías hemisféricas, 464
Aspartato, 51
Asterognosia, 329
Astrocitos, 35, 38f, 182
– fibrosos, 35
– intralaminares, 35
– perivasculares, 35
– protoplasmáticos, 35
Astrotactina 1, 214
Ataxia, 378
– óptica, 406
Atención, 163, 389, 471, 613
– abierta, 401
– alternante, 617
– deficit, 407
– ejecutiva, 393
– encubierta, 401
– endógena, 391
– exógena, 391
– selectiva, 272
– sostenida, 617
Atonía muscular, 602
Atrofia
– cerebral, 195
– multisistémica, 628
Autismo, 146, 157, 406
Autoconciencia, 203, 747, 753
Autoestimulación eléctrica intracraneal, 538
Autotopagnosia, 329
Axón(es), 1n, 30
Azimut, 303
– codificación, 245

B

Bache posprandial, 604
Baddeley, Alan., 725
Barbitúricos, 621
Barrera hematoencefálica, 71
Bell, Charles, 363f
Belleza, 593
Benzodiazepinas, 621
Berger, Hans, 144
β- bloqueantes, 628
Bigelow, Henry J., 724
Bilingüismo, 504f
Biss, Tim, 440
Blogs, 783
Bogen, Joseph, 465
Botones terminales, 30
Bottom-up, 41
Broca
– afasia, 14; *véase Afasia de Broca*
– área, 14
Broca, Pierre-Paul, 14, 435, 464, 490, 650, 724
Brodmann, Korbinian, 89, 724
Bucle
– fonológico, 435, 495
– sensoriomotor, 232
– talamocortical, 248
Burt, Paul, 643, 656
Bulbo
– olfatorio, 337, 341, 539f
– – accesorio, 579
– raquídeo, 68

C

Cafeína, 621
Caja de Mumbo, 447f
Cálculo, 517, 521
Campo(s)
– oculares), 731
– – frontales), 39f, 366f, 399, 435
– – – suplementario, 98f, 366f, 369
– receptivo, 219
– visión, 797
Canales iónicos dependientes de voltaje, 758
Capa
– de células mitrales, 341
– glomerular, 341
– plexiforme externa, 341
Capacidad
– de mentalización, 706
– visuoespacial, 466
Cápsula
– externa, 496
– interna, 102, 312, 387, 731f
Cara, sensibilidad, 320
Caracteres sexuales secundarios, 576
Cataplejía, 629
Catecolaminas, 56
Cavalieri, principio, 119
Ceguera
– al movimiento, 272
– pura para las palabras, 495f
Célula(s)
– amacrinas, 259f
– basales, 335
– de Bergmann, 35
– de Betz, 366
– bipolares, 259f
– en candelabro, 48, 250
– en cesta, 250, 374
– ciliadas, 232, 294, 335
– de Deiters, 294
– ependimales, 36
– epiteliales, 35
– estrelladas, 374
– ganglionares, 258, 259f
– gliales, 35, 38f, 180
– granulares, 32f, 341, 366, 374
– horizontales, 259f
– K, 264
– de lugar, 127
– M, 264
– madre pluripotentes, 781
– – inducidas, 781
– maduras, 781
– mitrales, 337, 341
– Müller de la retina, 35
– P, 264
– en penacho, 341
– periglomerulares, 341
– de los plexos coroideos, 36
– de Purkinje, 32f
– Purkinje, 374
– Renshaw, 364
– retrorrubrales, 544
– Schwann, 37
Cerebelo, 68, 83, 106, 310, 352, 370, 374, 539f, 656, 731
Cerebro
– femenino, 592
– masculino, 592
– dividido, 139
Cerebrocerebelo, 376, 378.
Changeux, Jean-Pierre, 779
Chaussier, 723
Churchland, Patricia, 779
Cicloheximida, 450
Circuito(s)
– de activación por defecto, 149, 153
– en antirrotación, 155
– de Ieffress, 244
Circunvolución
– – inferior, 527
– – media, 527
– angular, 399, 475, 523, 526
– – izquierda, 208
– cingulada, 476, 603, 680
– – anterior, 656
– – rostral, 656, 662
– dentada, 87, 178, 428f
– frontal
– – inferior, 399, 85, 400, 435, 474, 491, 496, 513, 742
– – – ventral, 489
– – – izquierda, 492f
– – media, 39f, 492f, 684f
– – – izquierda, 743
– – medial, 656
– – – bilateral, 741
– – parietal, 39f
– – superior, 85, 369, 492f, 656
– frontomedial, 611
– fusiforme, 397, 429, 449, 526, 674, 697, 744
– – anterior, 279
– – derecha, 696
– – medial, 436
– de Heschl, 501
– inferomedial, 611
– lingual, 86
– parahipocampal, 86, 427, 611, 650, 656
– paraterminal, 87
– – inferior, 492f
– – posterior bilateral, 741
– poscentral, 85, 321, 611, 656
– precentral, 85, 365, 495f, 611, 656
– – bilateral, 742
– recta, 474
– supramarginal, 39f, 85, 399, 492f, 526
– temporal, 475
– – inferior, 86, 492f
– – temporal inferior, 655
– – media, 86, 492f, 496
– – superior, 39f, 86, 301, 310, 490
– – – izquierda, 491
– – superior, 492f, 496, 501, 611, 655, 656

Cisura
– calcarina, 397
– central, 85
– cingular, 85
– intraparietal, 85
– lateral, 85, 468
– parietooccipital, 85
– de Rolando, 85
– de Silvio, 85, 468, 475
– temporal superior, 502
Citocinas proinflamatorias interleucina 1, 605
Clomipramina, 629
ClusterJing, 151
Cocaína, 621
Cociente
– encefalización, 108, 202
– intelectual, 191
Cóclea, 293
Código(s)
– de frecuencia, 243
– graduados, 243
– de latencias, 243
– de líneas marcadas, 243
– neural, 243
– de secuencia, 243
Cognición social, 95, 695, 706, 707
Cólículo
– inferior, 106, 246
– superior, 39f, 106, 244, 267, 379, 398
Colina, 126r
Color, 274
– percepción, 258
Coloración de Nissl, 116r
Columnas
– ontogenéticas, 219
– de orientación, 105
Coma, estado, 157
Combatividad, 591
Comisura anterior, 71r, 102
Comité de Ética, Derecho y Humanidades de la Academia Americana de Neurología, 285
Compensación, 188
– neural, 188
Complejo
– mayor de histocompatibilidad , 346, 595
– occipital lateral, 279
– ventral posterior, 249
Componente de negatividad anterior izquierda temprana, 509
Comunicación
– prosocial, 714
– sináptica, 45
Conceptos semánticos, 432
Condicionamiento
– aversivo del gusto, 347
– clásico, 419, 544
– – olfatorio, 344
– de demora, 420
– de huella, 420
– instrumental, 419
– del miedo, 454, 659, 666, 668
– palpebral, 420
Conducta(s)
– arriesgada, 714r
– automáticas, 733
– por defecto, 721
– de ingesta, 540r
– maternal, 677
– prosociales, 676
– sexual, efectos hormonales, 577
– social, 676
– de utilización, 406, 734
Conductancia eléctrica de la piel, 663, 683f
Conducto(s)
– de Müller, 576
– de Wolff, 576
Conectividad
– anatómica, 146
– cerebral, 145
– estructural, 146, 489
– funcional, 146, 450, 489
– – cerebral, índice, 159
Conectivismo, 44
Conexinas, 46
Confianza, 740
Conocimiento
– red, 427
– sensación, 427
Consciencia, 148, 747
Consolidación, 424
– de la memoria, , 88, 426, 441, 561, 668, 670f
– sináptica, 444, 451
Contexto fonético, 498
Contracción muscular, 355
Control
– atencional, 95
– ejecutivo, 100, 720
– motor, 96, 351
Cooperación, 740
Cordina, 211
Corea de Huntington, 372r
Córnea, 259
Corona radiada, 102
Corpúsculos
– gustativos, 336
– de Meissner, 242
– de Merkel, 317t
– de Pacini, 242, 317t
– de pacini, 317t
Corriente
– dorsal, 752f
– ventral, 752f
– – visual, 674
Cortezas(s), 96, 104
– de asociación, 94, 302
– – visual, 282
– auditiva, 301
– – primaria, 16, 92, 301
– cerebelosa, 528
– cingulada, 369, 706
– – anterior, 83, 227, 323, 422, 547, 548, 594, 611, 650, 656, 679, 688, 702, 726, 753
– – – dorsal, 548, 550, 593, 684
– – posterior, 157, 429, 611, 689, 696, 698
– – subgenual, 715
– entorrinal, 87, 341, 425f, 427, 658, 669, 731
– estriada, 752f
– extraestriada, 244, 752f
– – inferior, 449
– frontomedial, 586
– gustativa, 345
– – primaria, 92
– interotemporal, 751, 759
– insular, 83, 650
– lateral prefrontal, 403
– motora primaria, 722
– occipital lateral, 429
– olfativa
– – anterior, 341
– – primaria, 342
– orbitofrontal, 341, 343, 403, 548, 679
– – lateral, 429, 650, 680, 683
– – medial, 548
– parahipocampal, 87, 279, 425r, 427
– – inferior, 436, 449, 456
– – lateral, 429
– – posterior, 44f, 94, 96, 366f, 705, 759, 760
– – superior, 449
– periamigdaloide, 655
– perirrinal, 87, 425r, 427, 429
– piriforme, 23, 92, 95, 341, 579
– posrolándica, 427
– precentral, 722
– – izquierda, 469
– prefrontal, 99, 203, 539r, 541, 548
– – anterior, 728
– – dorsal, 672
– – dorsolateral, 83, 96, 100, 227, 366t, 434, 550, 650, 680, 687, 702, 728
– – inferior, 475
– – lateral, 527, 759, 760
– – medial, 429, 548, 550, 570, 611, 618, 656, 684, 700, 728
– – ventrolateral, 83, 343, 422, 454, 456, 542, 548, 646, 650, 671, 679, 702, 706, 728, 736
– – lateral, 759
– premotora, 96, 97, 367, 449, 489, 492f, 722, 749r
– – dorsal, 310, 366t
– – ventral, 366f, 398
– prerrolándica, 427
– profrontal orbital, 547
– retrosplenial, 429
– rinal, 564
– sensorial, 16, 90
– – primaria, 91
– somatosensorial,
– – primaria, 91, 320
– – secundaria, 322, 706
– temporal, 752r
– – anteroinferior, 428
– – inferior, 643
– – medial, 698
– – superior, 435
– temporoparietal, 489
– temporopolar, 429
– ventral premotora, 704
– visual
– – de asociación, 94
– – corrientes, 271f
– – primaria, 86, 91, 94, 219, 269
Corticogénesis, 213
Craneoscopia, 12
Creatina, 126r
Creatividad, 744
CREB, 172
Cuerpo(s)
– calloso, 102, 465, 478
– – agenesia, 148
– – rodilla, 193
– celular, 29
– estriado, 81, 341
– mamilares del hipotálamo, 87, 424, 429, 651

Cultura, 591
– científica, 774
Cuneus, 87
Current Contents Connect, 783

D

DaVinci, Leonardo, 6
Dale, Henry, 20, 54
Damasio, Antonio, 9, 645, 736
Daño cerebral, 187
Darwin, Charles, 638
Darwinismo, 775
Dawkins, Richard, 782
Demencia, 156, 724
– con cuerpos de Lewy, 628
– semántica, 495
Dendritas, 16, 30
Densidad
– postsináptica, 443f
– protónica, 122f
– sináptica, 441
Depleción, 168
– vesicular, 168
Depresión, 146, 157, 735
– a largo plazo
– – asociativa, 177
– – heterosináptica, 176
– – homosináptica, 176
– sináptica
– – a corto plazo, 167
– – a largo plazo, 175, 557f
Dermis, 316
Desarrollo
– cognitivo, 727
– sexual, 575
Descargas de corolario, 246r
Descartes, René, 7
Desconexión frontal, 735
Deshinibición, 735
Despotenciación, 177
Destrezas motoras, 384
Deuteranopia, 275t
Dextromatopsia, 275t
Diencéfalo, 68, 78
Dietilamida del ácido lisérgico, 621
Diferenciación
– neuronal, 220
– sexual, 589
Diffusion tensor imaging (véase *Tensor de difusión*)
Dilema del prisionero, 714r, 739
Dimorfismo sexual, 481
Dinactina, 214
Dineína, 214
Dinorfina, 65
Dipolo eléctrico, 128
Discalculia, 208, 523, 529
– del desarrollo, 530
Disco(s)
– de Merkel, 317t
– óptico, 265
Discriminación fonética, 501
Disfasias, 206
Disgrafia, 208
Dislexia, 208, 530
Disociación,
– doble, 139
– simple, 139
Distrofia muscular de Duchenne, 138
Doblecortina, 218
Doctrina neuronal, 114
Dolor, 163; véase también *Nociopción*
– referido, 327
Dominancia, 707
– cerebral, 465
– ocular, 270
Dopamina, 49, 56, 60, 564
Down state, 611
Drocannabinol, 621
Dunbar, Robin, 694
Duramadre, 69

E

Eccles, John, 9, 365
Ecolalia, 734
Ecolocalización, 699
Ecopraxia, 734
Ectodermo, 210
Efecto
– de la distancia, 520
– *flash-lag*, 277
– SNARC, 525
– Syagaz, 403
– Stroop, 507
– del tamaño, 520
Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 592, 672
Ekman, Paul, 638
Electroencefalograma, 128
Eminencia ganglionar, 212
Emoción, 163, 474, 637
Empatía, 697, 702
Enamoramiento, 594
Encefalina, 65
Encefalitis letárgica, 606
Encéfalo, 68, 70, 77
Endocannabinoides, 50
Endodermo, 210
Endorfina(s), 65, 621
Enfado, 686
Enfermedad
– de Alzheimer, 186
– Huntington, 422
– de Ménière, 298
– de Parkinson, 20, 60, 572r, 422, 628
– de Urbach-Wiethe, 668
Enriquecimiento
– ambiental, 440
– cognitivo, 191
Ensueños, 603, 612r, 622
Entonación, 510
Envoltura nuclear, 29
Ependimocitos, 36
Epidermis, 316
Epigenética, 210
Epilepsia, 426, 460
Epitálamo, 78
Epitelio
– germinativo ventricular, 212
– olfatorio, 334
Escenas complejas, 305
Esclerosis temporal mesial, 663
Esclerótica, 259
Especialización hemisférica, 138, 464, 479
Espectro autista, 712
Espinas dendríticas, 30
Espinocerebelo, 376
Espíritus animales, 10
Esplenio, 478
Esquizofrenia, 60, 157, 735
Estado de alerta, 389
Estatus social, 708
Estereocilios, 294
Estereología, 119
Estereopsis, 270
Esterognosia, 322
Estimulación
– eléctrica, 539r
– magnética transcraneal, 236, 138, 400, 436, 475, 514, 523
– – repetitiva, 687
– tetánica, 171
Estradiol, 576
Estrés, 65, 581, 656
– afrontamiento, 593
– oxidativo, 142
Estría
– medular, 78
– ótica, 237
Estriado
– dorsal, 545, 550, 739
– ventral, 541, 547, 550, 685, 739
Estribo, 291
Estricnina, 453
Estudio(s)
– de casos, 140
– de grupo, 140
Etanol, 621
Etiquetado del espín arterial, 136
Eugenesia, 775
Exaferenna, 232
Expectancia numérica, 519
Extinción, 661f, 662

F

Factor
– de crecimiento hepatocitario, 216
– determinante de los testículos, 576
– de impacto, 783
– liberador de hormona de crecimiento, 609
– neurotrófico derivado del cerebro, 174
Falsa ira, 641r
Falsos recuerdos, 455
Fascículo
– arqueado, 102, 475, 489
– de Burdach, 75
– cingular, 102
– frontooccipital, 496, 489
– de Goll, 75
– longitudinal,
– – inferior, 102
– – superior, 102, 404, 496
– occipitofrontal, 404
– – superior, 102
– uncoforme, 102
– uncinado, 429, 489, 496, 509
– ventrales, 489
Fase
– folicular, 595
Fechner, Gustav Theodor, 273
Fenilcetonuria, 530
Feromonas, 335, 578
Ferrier, David, 15, 724
Fibra(s)

- aferentes, 248
- de asociación, 102
- comisurales, 102
- extrafusales, 356
- intrafusales, 356
- musgosas, 374, 425f
- paralelas, 374
- de proyección, 102
Filamentos
- de actina, 357
- de miosina, 357
Filamina 1, 214, 218
Fisiognomía, 12
Flexibilidad cognitiva, 226
Flourens, Pierre, 13
Fluctuaciones cerebrales, 144
Fluoxetina, 629
Flynn, John, 653
Foco atencional, 617
Folistatina, 211
Fonemas, 497
Fonología, 503
Formación
- hipocampal: véase *Hipocampo*
- reticular, 378, 607
- - mesencefálica, 606, 650
Fórnix, 71r, 87, 425f, 652
Fotorreceptores, 257
Fourier, Jean-Baptiste-Joseph, 290r
Fourier, serie, 290r
Frecuencia(s), 145
- de resonancia, 289
Freeman, Walter, 681, 723
Freezing, 637
Frenología, 12
Freud, Sigmund, 622
Fritsch, Gustav, 15, 724
Fuente sonora, 303
Funciones ejecutivas, 95, 100, 226, 272, 720
Fuster, Joaquín M., 434

G

GABA, 53
Gage, Phineas, 406, 681r, 724
Galeno de Pérgamo, 5
Galileo Galilei, 287, 778
Gall, Franz Joseph, 12
Galvani, Luigi, 11
γ-hidroxibutirato, 621
Ganglio(s)
- basales, 39f, 68, 81, 343, 352, 370, 552, 650, 731
- espiral, 299
- de la raíz dorsal, 328
Gastrulación, 210
Gen(es)
- de activación temprana, 180
- *c-fos*, 180
- de la doble cortina, 530
- *5-HTT*, 678
- *LIS-1*, 217
- de respuesta temprana, 117
- *SLC6A4*, 678
- *SRY*, 576
- *zif-268*, 180, 615
Género, 481, 591
Geschwind, Norman, 468, 475
Gestalt, 237
Gibson, Eleanor, 284
Glándula
- pineal, 8, 71r, 78, 605
- suprarrenal, 69f, 637, 638f, 669, 670f
Glía, 35
Gliotransmisión, 182
Globo pálido, 68, 370, 544, 552, 656, 731
Glomérulos, 337
Glucocorticoides, 69f, 583, 638, 670f
Glutamato, 35, 49, 50
Goldman-Rakic, Patricia, 434, 759
Golgi, Camillo, 16, 116r
Gónadas, 576
Google
- Académico, 784
- Books, 784
Grados de libertad, 354
Gramática, 486
Gratiolet, Pierre, 468
Greenough, William, 440
Grupos de pertenencia, 677
Gusto, 347

H

Habénula, 78
- lateral, 547, 556
Habilidades
- innatas, 283
- visuales, 283
Habituación, 282r, 518
Haeckel, Ernst, 204
Hambre, 163
Hard problem, 754
Harlow, John, 724
Haz
- espinotalámico, 320
- longitudinal dorsal, 682
- prosencefálico medial, 545, 561, 652
Hebb, Donald O., 413, 440, 760
Hemianopsias, 266
Heminegligencia contralateral, 330
Hemirretina
- nasal, 266
- temporal, 266
Hemisferectomía, 480f
Hemisferios
- cerebelosos, 374
- cerebrales, 104
Hendidura sináptica, 32, 46
Henonina, 621
Herpetocultura, 667r
Herrick, C. Judson, 650
Hess, Walter R., 653
Heterotopia
- periventricular nodular, 218
- subcortical en banda, 218
Hiperactividad, 407
Hipercolumna(s), 105, 270
Hiperplasia suprarrenal, 651
Hiperpolarización, 33
Hipnograma, 602
Hipoacusia, 626
Hipocampo, 68, 87, 178, 341, 403, 424f, 427, 546, 650, 731
- cultivos organotípicos, 442
Hipócrates, 5
Hipocretinas, 608
Hipodermis, 316
Hipófisis anterior, 545
Hipotálamo, 68, 80, 341, 650, 731
- anterior, 579
- lateral, 546, 561, 605, 607, 653, 680
- medial, 653
- posterior, 579
- ventromedial, 579
Hipótesis
- de la activación-síntesis, 623
- atencional, 568
- del Ca^{2+} residual, 167
- del cambio molecular, 173
- del cerebro social, 694
- de la codificación de situaciones aversivas, 568
- de la depleción, 168
- del error, 565
- de la frecuencia espacial, 470
- de la huella dual, 413
- de la inactivación de los sitios de liberación, 168
- del marcador somático, 645, 725, 736
- de la modulación emocional de la memoria, 668
- plasticidad sináptica y la memoria, 441
- de las poblaciones celulares, 570
- de la primacía afectiva, 346
- de la saliencia motivacional, 567
- de la saturación de los mecanismos de amortiguación endógena de Ca^{2+}, 167
- sensoriofuncional, 506
- de la unidad radial, 219
- del valor motivacional, 567
Hitzig, Eduard, 15, 724
Hobson, Allan, 623
Homeostasis, 542
Homo
- *erectus*, 207
- *ergaster*, 207
- *habilis*, 206
- *neanderthalensis*, 207
- *rhodesiensis*, 207
- *rudolfensis*, 206
- *sapiens*, 202, 207
Homúnculo
- motor, 366
- sensorial, 321
Hormona(s), 706
- antimulleriana, 576
- adrenocorticotropa, 69f, 638f, 656, 670f
- de crecimiento, 606
- estradiol, 576
- folículo-estimulante, 577
- insulina, 712
- liberadora
  - - de corticotropina, 65, 638f, 656, 670f
  - - de gonadotropinas, 577
  - - de hormona de crecimiento, 606
- luteinizante, 577
- melanocortina, 712
- melatonina, 605
- paratiroidea, 606
- proencefalina, 583
- progesterona, 578
- tirotropina, 606
- vasopresina, 65, 205, 578, 707, 710, 711
Hubel, David, 20
Hunter, John, 204

Husos
– musculares, 318, 361
– del sueño, 602

I

Ilusión(es)
– creación, 455
– de la mano de goma, 749r
Imagen(es)
– análisis estadístico, 797
– de aposición, 235
– de difusión, 123
– por espectro de difusión, 125
física, 233
– superposición, 235
– por tensor de difusión, 21, 116t, 124
Impulsividad, 407, 735
Indolaminas, 61
Inducción neural, 210
Industria
– *Achuleuse*, 207
– lítica *Musteriense*, 207
– *Olduvayense*, 206
Información
– codificación, 448
– emocional, procesamiento, 103
– mantenimiento, 449
– recuperación, 454
– reforzante, 543
Inhibición de retorno, 391
Inhibidores
– de síntesis proteica, 450
– selectivos de la recaptación de serotonina, 628
Insight, 744
Insomnio, 624
Ínsula, 322, 399, 549, 656, 688, 738
– anterior, 403, 702, 706, 739, 753
– – izquierda, 528
Insulina, 712
Integración,
– crosmodal, 398
– hemisférica, 464
– interhemisférica , 478
Integrinas, 214
Inteligencia, 95
– cristalizada, 617
Interleucina 6, 605
Interneuronas, 32
Internodos, 30
Intralaminares, 750
Iris, 259
Izquierda egocéntrica, 96

J

Jabberwocky, 511
Jackson, John Hughlings, 465
James, William, 389, 641
Journal Citation Report, 783
Jouvet, Michel, 603
Juego
– de la confianza, 714r, 739
– del ultimátum, 738
Juicios
– morales, 685
– sobre inferencia causal, 477
– sobre percepción causal, 477
– sociales, 674
– de valor, 542

K

Kales, Anthony, 603
Kandel, Eric, 20
Kapp, Bruce, 660
Kaelmeyer, Carl, 204
Kleitman, Nathaniel, 603
Klüver, Heinrich, 643, 656
Koniocélulas, 264

L

Laberinto acuático de Morris, 440
Lactato, 126r
Lamelipodio, 223f
Lange, Carl, 641
Lapicque, Louis, 758
Lashey, Karl, 445
Lateralidad, 481
Lateralización, 464
Lectoescritura, 503
LeDoux, Joseph, 645
Lemnisco
– medial, 319, 320
– trigeminal, 320t
Lenguaje, 95, 163, 203, 287, 474, 486, 488
– adquisición, 489, 705
– bases neurales, 508
– producción, 466, 475, 705
– sintaxis, 98, 495r
Lesiones experimentales, 137
Leucotomía, 681
Levinsky, Walter, 468
Léxico
– fonológico, 503r
– ortográfico, 503r
– reconocimiento, 504
Ley
– de la avalancha, 244
– biogenética, 204
– Fetchner y Weber, 302
– de la práctica, 421
– de Snell, 234
– de todo y nada, 33
– Weber-Fechner, 523
Lezak, Muriel, 725
Lhermitte, Francois, 734
Lichtheim, Ludwing, 490
Ligamento perceptivo, 751
Live Domain Only 4, 470
Lípidos móviles, 126r
Líquido cefalorraquídeo, 70
Lisencefalia, 217
Lisina 1, 214, 217
Lisosomas, 30
Lobotomía, 134
– transorbital, 681
Lóbulo(s)
– frontal, 722, 725
– – inferior, 704
– flóculonodular, 374, 378
– frontales, 95
– occipital, 492f
– parietal, 522
– – interior, 496
– – posterior, 269
– – superior, 348
– temporal,
– – anterior, 492f, 509
– – inferior, 269, 449
– – medial, 87, 414, 424, 553, 650, 655
Líneas estriadas, 61, 249, 401, 606, 607, 608, 669
Loewi, Otto, 20, 54
Lomo, Terje, 440
Loomis, Alfred, 603
Lorente de No, 759
Luna, Aleksander Romanovich, 412, 725

M

MacLean, Paul, 642
Macrocefalia, 457
Magendie, François, 363r
Magnetoencefalografía, 22, 130
Magnificación cortical, 263
Magoun, Horace, 606
Mano de goma, ilusión, 323
Mapa(s)
– cerebral, 15
– cognitivo, 127
– funcionales, 1n
– retinotópicos, 263
– sensoriales, 243
Martillo, 291
Matriz, 747
McCarley, Robert, 623
Mecanismos prerreceptores, 235
Mecanorreceptores, 317
Medline, 784
Médula espinal, 74, 106
Melanocortina, 712
Melanopsina, 605
Membrana
– basilar, 237, 293
– de Reissner, 237, 293
Memoria(s), 163, 411, 473, 613, 658
– autobiográfica, 423
– consolidación, 88, 426, 441, 561, 668, 670t
– contextual, 454
– a corto plazo, 139, 412, 444
– declarativa, 411, 666
– emocionales, 618
– episódica, 423
– – de tipo declarativo, 665
– espacial, 138, 424, 441
– explícita, 412
– huellas, 413
– implícita, 412
– inmediata, 412
– a largo plazo, 100, 139, 398, 412
– operativa, 433, 617
– procedimental, 431
– prospectiva, 672
– reconsolidación, 451
– relacional, 424
– semántica, 423, 495, 672
– de trabajo, 226, 398, 427, 433, 495, 550, 672, 754
– – espacial, 436, 765
– – fonológica, 512
– – paramétrica, 770
– – verbal, 435

– – visual, 435
– – visuoespacial, 759
– verbal, 138
– visual, 445
Meninges, 69
Mente, 747
Mescalina, 621
Mesencéfalo, 398, 68
Mesodermo, 210
Metamemoria, 672
Método(s)
– científico, 777
– de Golgi, 116r
– heurístico, 744
– lesional, 137
– modelización cuantitativa, 758
– de tinción, 114, 116r
Metodología hipotético-deductiva, 778
Miastenia, 20
Microcefalia, 218
Microglía, 37
Microscopio electrónico, 114
Mielina, 17
Mielinización axonal corticocortical, 727
Mielogénesis, 224
Miembro fantasma, 328, 365
Migración neuronal, 213, 217
Milner, Brenda, 465
Miofibrilla, 356
Mioinositol, 126r
Mirada preferencial, 282r
Mishkin, Mortimer, 446
Mitocondrias, 50
Mitosis, 117
Modelado, 414
Modelo(s)
– de las 3 P, 625
– atractores, 765
– conectivistas, 758
– de diálogo hipocámpico-neocortical, 615
– de difusión de Ratcliff, 767
– de doble ruta de Hickok y Poeppel, 502
– *flip-flop* de regulación del sueño y la vigilia, 610
– Hodgkin y Huxley, 757
– de homeostasis sináptica, 615
– lineal general, 792, 800
– – limitaciones, 794
– McCloskey, 528r
– red biofísica, 767
– de selección,
– – tardía, 396
– – temprana, 396
– de tasa de disparo, 758
– del triple código de Dehaene, 528r
– Wernicke-Geschwind , 475
Moléculas
– de adhesión
– – celular, 443
– – – neural, 174
– – sináptica, 49, 458
Moniz, Egas, 680, 723
Morfina, 621
Morfometría, 806
– basada en vóxeles, 123
Morris, Richard G., 441
Moruzzi, Giuseppe, 606
Motivación, 542
– del incentivo, 539r
Motoneuronas
– alfa, 356
– gamma, 360
Mountcastle, Vernon, 769
Movimientos
– oculares, 280, 602
– sacádicos, 280, 368
– de seguimiento lento, 280
– de vergencia, 280
Músculo(s), 355
– cardíacos, 357
– liso, 357
Mutismo cinético, 734

N

N-Acetilaspartato, 126r
Nadir, 604
Narcolepsia, 629
National Center for Biotechnology Information, 784
National Library of Medicine, 784
Navegación espacial, 431, 441
Negatividad
– anterior clásicamente lateralizada a la izquierda, 511
– asociada a respuesta errónea, 396
Negligencia
– espacial, 447r
– visuoespacial, 525
Neocorteza, 87, 88
Neotenia, 106
Nervio(s)
– craneales, 68, 73, 280
– espinales, 68, 73, 320
– facial (VIII), 344
– glosofaríngeo (IX), 344, 669
– óptico, 265
– trigémino, 319
– vago (X), 344, 669
Neuroanatomía, 112
Neuroblastos, 213
Neurociencia
– afectiva, 780
– del arte, 780
– cognitiva, análisis de datos, 784
– social, 695, 701, 780
Neurocirugía funcional, 139
Neurodegeneración, 190
Neuroeconomía, 738
Neuroesencialistas, 775
Neuroética, 780
Neurogénesis, 88, 164, 178, 180, 192, 341
– adulta, 117
Neurohipófisis, 578
Neurohormonas, 710
Neuroimagen, 192
– estructural, 120
Neuroliguinas, 458
Neurona(s), 27, 180
– aferentes sensoriales, 298
– bipolares, 31
– clasificación, 31f
– cuerpo, 29
– dopaminérgicas
– – mesencefálicas, 544, 554
– – mesolímbicas, 547
– espejo, 697, 704
– espinosas medianas, 371
– estrelladas espinosas, 220
– GABA-érgicas, 53
– glutamatérgicas, 51
– granulares, 216
– horizontales de Cajal-Retzius, 216
– de integración y disparo, 758
– motoras, 32
– multipolares, 31
– noradrenérgicas, 61
– periglomerulares, 216
– piramidales, 220, 366
– postsinápticas, 32
– presinápticas, 32
– sensoriales, 31
– unipolar, 31
– von Economo, 205
Neuropatías periféricas, 328
Neuropéptidos, 64
Neurópilo, 213
Neuropsicología, 22, 139
Neurotecnología, 788
Neurotransmisión, 45
– liberación, 167
Neurotransmisores, 48
Neurotrofina 4/5, 216
Neurulación, 210
Newbery, John, 780
Nicho ecológico, 204f
Nicotina, 621
Nifti, 797
Nissl, Franz, 116r
Nocicepción, 316; véase también *Dolor*
Nociceptores, 318
Nodos
– de la red, 39
– de Ranvier, 30
Nódulo de Ranvier, 239
Noggina, 211
Nonio, 285r
Noradrenalina, 49, 56
Normalización de la intensidad, 800
Nota, altura, 303
Núcleo(s)
– accumbens, 82, 347, 403, 545, 550, 731f, 760
– anterior del tálamo, 424f, 432
– basal(es), 81
– – magnocelular, 669
– – de Meynert, 662, 753
– basolateral, 670f
– Burdach, 319
– caudado, 398, 68, 370, 529, 550, 731f
– central de la amígdala, 568, 669, 662
– cocleares, 299
– de las columnas dorsales, 245
– dentado, 83, 375f, 376
– – del cerebelo, 106
– dopaminérgicos, 69
– dorsal de Clarke, 376
– dorsomedial, 605
– – del tálamo, 424f, 554, 655, 730, 731f
– fastigio, 83, 375f
– geniculado, 249
– – lateral, 78
– – medial, 78, 249
– geniculado lateral del tálamo, 267, 660
– de Goll, 319
– grácil, 319
– interpuesto(s), 83, 375f, 376

Núcleo(s) (cont.)
- intralaminares, 76, 607
- - del tálamo, 753
- lateral,
- - geniculado, 39f
- - posterior, 78
- - - del tálamo, 39f
- del lecho de la estría terminal, 82, 544, 570, 579
- línea media del tálamo, 607
- magnocelular, 328f
- medial ventral posterior del tálamo, 344
- mediodorsal, 78
- oculomotores, 603
- olivares, 299
- - pretectales, 605
- pálido ventral, 347
- parabraquial, 607
- - lateral, 545
- paratrigeminal del tálamo, 562
- paraventricular, 652
- - del hipotálamo, 710
- pedunculopontino, 544, 556
- - tegmental, 547
- pontinos del tronco encefálico, 374
- pulvinar, 39f, 78, 731
- - del tálamo, 244, 267, 399
- putamen, 731f
- del rafe, 63f, 249, 547, 556, 606, 607
- rojo, 378
- septales, 81, 650
- sublateral dorsal, 611
- subtalámico, 370
- supramamilar, 569
- supraóptico, 652, 710
- supraquiasmático, 605
- talámicos, 790
- tegmentalis(es),
- - laterodorsal, 546, 570
- - pedunculopontino, 603, 606, 607
- - rostromedial, 569
- del tracto solitario, 61, 344
- tuberomamilares del hipotálamo, 606, 607
- ventral
- - anterior del tálamo, 80, 731f
- - lateral del tal, 78, 731f
- - - posterolateral, 76
- - posterolateral, 78, 320, 321
Nucléolo, 29
Números, magnitud, 520
Numerosidad, 518

O

Objetos, reconocimiento, 269, 466
Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación, 783
Oído
- externo, 291
- humano, 290
- interno, 293
- medio, 291
Olfato, 332, 335, 337
Oligodendrocitos, 37
Olvido, 448
Onda(s)
- alfa, 602, 609, 625
- beta, 602, 609, 625
- complejos K, 602
- delta, 602, 616
- en dientes de sierra, 603
- lentas, 602
- pontogeniculooccipitales, 603
- sonora, 306f
- theta, 602, 609, 625
Ontogénesis cerebral, 210
OpenAccess, 783
Opérculo
- frontal, 85, 469, 526
- parietal, 322
Opiáceos endógenos, 581, 583
Oposición de vecindad, 245
Orexinas, 608
Organización
- columnar, 105
- somatotópica, 91
- tonotópica, 92
Órgano(s)
- de Corti, 293
- sexuales, 576
- tendinosos de Golgi, 318, 360
- vomeronasal, 333, 579
Organología, 12
Orientación
- atencional, 391
- espacial, 441
- sexual, 482
Óxido nítrico, 49
Oxitocina, 65, 285, 578, 707, 710, 711

P

Paleocorteza, 87
Pálido ventral, 82, 547, 552
Panksepp, Jaak, 645
Papez, James, 643
Papilas gustativas, 336, 340f
Parálisis
- cerebral, 218
- del sueño, 629
- supranuclear progresiva, 403
Parasubículo, 429
Parménides, 778
Patch-clamp, 127
Pavlov, Iván P., 363e, 419
Pedúnculo(s)
- cerebeloso(s), 374
- - inferior, 374
- cerebrales, 382
Penfield, Wilder, 475, 725
Pensamiento, 163, 476, 642
- abstracto, 95
- convergente, 647
Péptidos opiáceos, 65b
Percepción, 163, 251, 273, 471
- auditiva, 287
- del brillo, 259, 273
- del color, 258, 264, 282
- de confianza, 709
- consciente, 747
- del dolor, 315, 326
- del espacio, 281
- gustativa, 347
- háptica, 325
- del movimiento, 270, 276, 282
- de los números, 281
- objetos, 278
- olfativa, 345
- de la profundidad, 270
- quimiosensorial, 345
- de rostros, 272
- social, 697
- de la temperatura, 315, 327
- del tiempo, 281
Perfusión, 135
Perilinfa, 293
Perseverancia, 735
Persistencia, 235
Personalidad, 95
Pesadillas, 627
Piaget, Jean, 226, 699
Piamadre, 69
Piel, 316
Pinker, Steven, 782
Pituicitos, 35
Placa(s)
- neural, 212
- terminales, 358
Plano temporal, 490
Plasticidad, 163
- celular, 178
- neural, 439
- sináptica a largo plazo, 169
PLoS, 784
Pluma, 333
Polarización dinámica, principio, 18
Polimicrogiria, 218
Polisomnografía, 602
Polisemia, 505
Polo temporal, 428, 650, 656, 700
Popper, Karl, 9
Positividad asociada al error, 398
Potenciación
- a corto plazo, 165
- a largo plazo, 169, 413, 443, 557f
Potencial(es)
- de acción, 28, 33, 34, 757
- de disparidad, 487
- endococlear, 294
- evocados, 22
- - cerebrales, 128
- - N100, 397
- - N200, 395
- - N400, 398, 504
- - P100, 397
- - P300, 398
- - P600, 510
- excitatorios postsinápticos, 33
- generador, 238
- inhibitorios postsinápticos, 33
- locales, 28
- postsináptico, 128, 168
- - excitatorio, 168
- de reposo, 33
Pragmática, 486
Precuneo, 85, 429, 689, 699, 700
Presubículo, 429
Primera impresión, 697
Priming, 417, 503
- conceptual, 419, 672
- perceptivo, 417
- semántico, 417
Principio de Hebb, 413, 440
Problemas, resolución: véase *Resolución de problemas*
Procesamiento
- *bottom-up*, 271
- ejecutivo, 433

– información musical, 307
– léxico, 503
– numérico, 517, 524r, 528r
– retiniano, 261
– somatosensorial vicario, 323
– *top-down*, 271
– visual, 265r
– visuoespacial, 473
Prodinorfina, 583
Proencefalina, 583
Progesterona, 578
Prolactina, 545
Proliferación neuronal, 210
Proopiomelanocortina, 583
Propanol 10, 451
Propanolol, 670
Propioceptores, 318, 360
Prosencéfalo basal, 604, 606, 607, 623
Prosodia, 498, 646, 658
– emocional, 510
– lingüística, 510
Prosopagnosia, 275, 279, 429
Prostaglandina D_2, 605
Protanopia, 275r
Proteína(s)
– acídica fibrilar glial, 38f
– Arc, 174
– β-amiloide, 193
– cinasa
– – A, 172
– – C, 172
– – dependiente del calcio y calmodulina, 172
– Fos, 626
– ligadas a odorantes, 336
– morfogénica ósea, 211
– de unión a feromonas, 337
Protocolumnas, 219
Protuberancia, 68
Proyecto
– INDI, 150
– de Genoma Humano, 470
– Polymath, 159
Prueba
– *go-no go*, 618
– Múltiple de Latencia del Sueño, 625
– de reconocimiento del espejo, 753
– de redes atencionales, 406
– de Vigilancia Psicomotora, 613
Psicofísica, 273
Psicología
– cognitiva, 22
– social, 699
Psilocibina, 621
PubChem, 784
PubMed, 784
Pulvermüller, Friedmann, 23
Punto ciego, 266r
Pupila, 259
Puromicina, 450
Putamen, 39f, 68, 550, 656
– caudado, 370
– rostroventral, 550

Q

Quale, 749
Qualia, 749, 754
Quiasma óptico, 267

R

Rafe dorsal, 544
Ramón y Cajal, Santiago, 16, 116r, 779
Rampa
– media, 237
– timpánica, 237
– vestibular, 237
Rasgos, reconocimiento, 252
Razonamiento, 433, 720, 741, 476
– abstracto, 146
– causal, 477
– inductivo, 742
– lógico, 728
– social y moral, 777
Reaferencia, 232
Receptores
– acoplados a proteína G, 49
– AMPA, 51
– de dopamina, 59
– glutamatérgicos metabotrópicos, 51
– kainato, 51
– muscarínicos, 54
– nicotínicos, 54
– NMDA, 51
– de noradrenalina, 59
– postsinápticos
– – ionotrópicos, 49
– – metabotrópicos, 49
Rechstaffen, Allan, 603
Recompensa, 127
Recuerdo autobiográfico, 672
Red(es)
– cortical de atención sostenida, 613
– del estado de reposo, 148
– frontoparietal dorsal de la atención, 399
– neuronal, 39, 440, 762
– – estructura general, 40
– – semántica, 208
– – tipos, 41
– de representación motora digital, 529
– teoría de la mente, 700
Reelina, 215
Reflejo(s)
– extensión, 362
– extensor cruzado, 363
– flexibilidad, 363
– flexor, 363r
– medulares, 365r
– monosinápticos, 361
– nervioso, 9
– polisinápticos, 361
– tendinoso, 363r
– vestibulocervical, 281
– vestibuloespinal, 281
Retracción, 259
Región(es)
– del cinturón, 95, 301
– *core*, 82
– – del núcleo *accumbens*, 568
– organizadora, 210
– del paracinturón, 95
– del paracinturón, 301
– perisilviana, 224
– prefrontal, 526
– retrosplenia, 689
– *shell*, 82
– – del núcleo *accumbens*, 568
– temporal inferior, 435
– perisilviana, 490
Regulación emocional, 709
Rendimiento cognitivo, 190
Reorganización
– sináptica estructural, 444
– cortical, 92
Representación(es),
– articulatoria, 501
– fonológica, 496
– léxica, 505
– mentales, 203, 208
– semántica, 505
Reproducción, 104
Reserva, 186
– cerebral, 186
– cognitiva, 187
– modelo activo, 194
– modelo pasivo, 192
– neural, 188
Resistencia a la interferencia, 617
Resolución de problemas, 433, 477, 720, 741, 744
– no verbales, 617
Resonancia magnética, 121
– bases físicas, 122r
– contraste, 122
– espectroscopia, 125, 531
– funcional, 22, 134, 804
Respuesta
– de huida, 593
– de lucha, 593
– sexual, 580
Retículo
– endoplasmático liso, 30
– sarcoplasmático, 356f, 357
Retina, 257
Retinotopía, 263
Retraso mental, 217
Reverberación sináptica, 762
Revisión de pares, 777
Revolución neurocientífica, 780
Rigidez mental, 733, 735
Rigor científico, 776
Ritmos circadianos, 103, 604
Romo, Ranulfo, 769
Rosenzweig, Mark, 440

S

Sacks, Oliver, 782
Sahelanthropus tchadensis, 206
Saliencia, 432, 677
– incentiva, 566
– motivacional, 567
Sarcolema, 356
Sarcómeros, 357
Savants, 456
Schachter, Stanley, 644
Science Direct, 784
Scimago Journal Rank, 784
Sciverse-Scopus, 784
Scoville, William Beecher, 426, 445
Sechenov, Ivan M., 363r
Secuenciación motora, 614
Sed, 163
Segmentación prosódica, 510
Segregación, 145

Selectividad
– para el movimiento, 270
– al tamaño, 270
Semaforinas 3A/3F, 216
Semántica del lenguaje, 208
Sensación, 163, 251
Sentido numérico, 518
Sentimiento, 642
Señal(es)
– cerebral, visión estadística, 790, 765f
– sociales, 697
Serotonina, 49, 61
Sexualidad, 104
Sherrington, Charles, 20, 46
Significación estadística, 802
Simulación, 706
– episódica, 431
– motora, 706
– sensorial, 706
Simultagnosia, 406
Sinapsis, 20, 32, 164
– eléctricas, 45, 164
– estimuladas, 171r
– múltiple, 443f
– perforadas, 443f
– químicas, 46, 164
– tipos, 34f
– tripartita, 182
Sinaptogénesis, 210, 222, 225
Síndrome, 96
– abstinencia, 621
– de apnea obstructiva del sueño, 626
– de Balint, 406
– del cerebro dividido, 465
– cingulado anterior, 734
– de Cotard, 329r
– por desconexión, 157
– dorsolateral, 733
– de Down, 457
– de Gerstmann, 329
– de hemineglígencia, 403, 404r
– de Klüver-Bucy, 643r, 656
– de negligencia
– – contralateral, 96
– – espacial, 96
– orbitofrontal, 734
– del *savant*, 457
– de Shy-Drager, 628
– de Tourette, 157
– del túnel carpiano, 328
– de Turner, 530
– de Williams, 224
– X-frágil, 530
Singer, Jerome E., 644
Sistema(s)
– activación
– – ascendente, 623
– – reticular ascendente, 606
– anterolateral, 75
– de *arousal* cortical, 752
– atencional
– – anterior, 272
– – supervisor, 393
– cerebrales de refuerzo, 542
– dopaminérgico
– – mesocortical, 449, 730
– – mesolímbico, 61, 449, 558f
– fascículo arqueado, 476
– fonológico, 475, 489
– general de vigilancia, 390
– gramatical, 475
– gustativo humano, 336f
– hipocretinérgico, 608
– inmunitario, 583, 592
– léxico, 489
– límbico, 68, 650
– melaninérgico, 608
– motor, 352
– nervioso
– – autónomo, 68, 72, 635
– – central, 68
– – microscopía electrónica, 114
– – parasimpático, 72, 580
– – periférico, 68
– – simpático, 72
– – somático, 68
– neuroendrocrino, 635
– perisilviano
– – anterior, 476
– – posterior, 476
– – – del lenguaje, 98
– porta-hipotálamo-hipofisiario, 577
– prefrontal medial, 476
– semántico, 475
– sensorial, 233
– Stanislavski, 640r
– vestibular, 293
Slit-1, 216
Slit-2, 216
Smith, Edwin, 4
Soft problem, 750, 754
Sokolov, Yevgeniy Nikolaievich, 412
Soma, 29
Somatopagnosia, 329
Somnolencia, 625
– diurna, 626
Sonido, 288
– intensidad, 302
Sordera pura de las palabras, 495r, 502
Sperry, Roger, 465
Spindles, 602
Subículo, 87, 425f
Sueño, 163, 602, 613, 622
– abuso de sustancias, 619
– aprendizaje, 613
– atención, 613
– «higiene», 628
– mala percepción, 625
– memoria, 613
– no REM, 602
– – trastornos, 627
– de ondas lentas, 602
– paradójico, 603
– REM, 602, 752
– – trastornos, 628
– regulación, 103
– sistema de refuerzo, 619
Supermemoria, 457
Surco, 271
– central, 321, 365
– – superior, 760
– intraparietal, 39f, 436, 449, 518, 522, 749r
– lateral, 322
– temporal superior, 271, 277, 398, 674, 696, 704
Sustancia
– gris, 74, 731
– – periacueductal, 379, 403, 545, 583, 653
– – – ventral, 607
– – – ventrolateral, 611
– innominada sublenticular, 544
– negra, 57f, 371, 379, 731f
– – dorsolateral, 567
– – ventromedial, 567
Sustrato neural del refuerzo, 545, 556, 570
Swammerdam, Jan, 10

T

Tacto dinámico, 325
Tálamo, 68, 78, 79, 104, 370, 554
– posterior, 39f
– posterolateral, 611
Tanicitos, 36
Taquitoscopio, 471
Tarea(s)
– de apuestas de Iowa, 737
– emparejamiento demorado a la muestra, 445
– de flancos, 393
– de Gollins, 417
– *n-back*, 449
– no emparejamiento demorado a la respuesta, 446
– planificación, 433
– respuesta demorada, 434
– de Stroop, 393, 708
– – emocional, 394
Técnica
– de campo visual dividido, 467
– de fijación de voltaje, 757
– de palpación diáptica, 468
– de la presentación dicótica, 468
Tegmento, 77
– pontomesencefálico, 611
Telencéfalo, 71r
Temperatura, control, 103
Teoría(s)
– Cannon-Bard, 641
– carga perceptiva, 397
– categóricas, 643
– combinatoria de la codificación olfatoria, 339r
– de componentes múltiples, 644
– consolidación de la memoria, 453
– detección de señales, 398, 791
– dimensionales, 644
– dinámica de la conciencia de Edelman, 751
– del doble filtrado de la frecuencia, 470
– de los dos factores de la emoción, 644
– esteroquímica, 338
– de la evolución, 775
– de grafos, 152
– de la gramática social, 701
– de la información, 240r
– de la integración funcional, 753
– de James-Lange, 641
– de la jerarquía reversa, 253
– de la línea etiquetada, 340
– de la mente, 697, 715
– de Müller de los canales primarios, 232
– del patrón de actividad, 340
– de los procesos oponentes, 275
– de la reserva cerebral, 189
– de la respuesta asociativa implícita, 455
– reticular, 16
– de Schachter-Singer, 644
– de la simulación, 701

- tricromática del color, 261
- ventricular, 6
Terapia
- cognitivo-conductual, 628
- electroconvulsiva, 561
- del espejo, 329f
Terminaciones
- nerviosas libres, 318
- de Ruffini, 317f
Termorreceptores, 318
Terrores nocturnos, 627
Tesla, Nikola, 122
Test de Wada, 138, 466, 750
Testosterona, 576, 707
Texturas visuales, discriminación, 614
Timbre, 303
Time-on-task, 613
Tímpano, 291
Tinciones de mielina, 116t
Timosina, 56
Tirotropina, 606
Toma de decisiones, 433, 542, 618, 676, 720, 725, 735
Tomografía
- computarizada, 120
- por emisión de positrones, 22, 132
Tonotopia, 237
Top-down, 42
Topografía retiniana, 263
Tracto
- corticoespinal ventral, 382
- cuneiforme, 319
- grácil, 319
- reticuloespinal, 378
- - lateral, 383
- rubroespinal, 376
- vestibuloespinal, 382
Tractografía, 125
Transducción, 294
- sensorial, 245
Transmisión en paralelo, 496
Trastorno(s)
- de ansiedad, 157
- Asperger, 713
- por déficit de atención con hiperactividad, 157, 224, 403, 738
- del espectro autista, 457, 712
- de estrés postraumático, 65, 620t
- generalizado del desarrollo, 408
- del habla y del lenguaje, 486
- obsesivo compulsivo, 735
Traumatismos craneoencefálicos, 123
Trepanación, 681
Triptófano, 61
Tronco del encéfalo, 68, 76, 106
Tubérculo(s)
- cuadrigéminos, 83
- genital, 576
- olfatorio, 341
Tubo neural, 212
Tulving, Endel, 412
Tumor cerebral, 123
Twitter, 782

U

Umbral
- de dos puntos, prueba, 324
- de excitación, 33
- de la puerta, 454
Uncus, 87, 651
Unidad(es)
- motora, 356
- sublexica, 496
Unión
- neuromuscular, 359f
- temporoparietal, 391, 400, 401, 694, 700, 715
- - del hemisferio derecho, 688
Up state, 611
Uttal, William, 24

V

Vainas de mielina, 30
Valor motivacional, 567
Van Leeuwenhoek, Antoni, 113
Variación(es)
- alofónicas, 496
- contingente negativa, 393
Varolio, Constanzo, 723
Vasopresina, 65, 205, 578, 707, 710, 711
Ventrículos, 6
- cerebrales, 71f
- laterales, 370
Vermis, 69, 374, 376
Vernier, 285f
Vesalius, Andreas, 6
Vestibulocerebelo, 377
Vía
- amigdalofugal ventral, 658
- anterolateral, 320
- auditiva, 299
- colateral de Schaffer, 428f
- corticobulbar, 382
- corticoespinal, 380, 381f, 382
- dorsal de activación ascendente, 607
- geniculada, 244
- geniculoestriada, 267
- gustativa, 344
- magnocelular, 264
- mesocortical, 545
- mesolímbica, 545
- nigroestriada, 545
- olfativa, 341
- parvocelular, 264
- perforante, 87
- retinohipotalámica, 605, 652
- tectopulvinar, 267
- tuberoinfundibular, 545
Vigilia, 613
Violencia, 589
Visión
- activa, 281
- a ciegas, 267, 271
Vocalización, tiempo de inicio, 499
Vogel, Philip, 465
Volumetría, 123
Von Economo, Constantin, 205, 606
Von Helmholtz, Herman, 287
Von Kölliker, Albrecht, 18
Voxel, 797

W

Web
- 2.0, 783
- *of Knowledge*, 783
- *of Science*, 783
Wernicke, afasia, 15; véase *Afasia de Wernicke*
Wernicke, Carl, 14, 464, 490
Wiesel, Torsten Nils, 20

Y

Yunque, 291

Z

Zona
- cingulada rostral
- - anterior, 981
- - posterior, 98f
- de mantenimiento de vigilia, 604
- prohibida para el sueño, 604
- subparaventricular, 605
- subventricular, 212

Redolar

Neurociencia Cognitiva

La Neurociencia Cognitiva es un nuevo campo que se ha constituido a partir de la convergencia de dos disciplinas que hasta ahora habían llevado rumbos muy alejados: la Psicología Cognitiva, que estudia las funciones mentales superiores, y la Neurociencia, que estudia el sistema nervioso que las sustenta. Esta nueva área científica se centra en el estudio del funcionamiento cerebral abordando diferentes planos de análisis, desde los aspectos moleculares y celulares hasta la comprensión de funciones mentales como el lenguaje o la memoria.

Entre las principales características de este libro destacan:

- Presenta los contenidos vertebrales de la neurociencia cognitiva desde una visión multidisciplinar y utilizando enfoques basados en las competencias para la enseñanza.
- Se da un énfasis especial al entendimiento de los diferentes mecanismos y sistemas del funcionamiento del sistema nervioso.
- Además de diferentes procesos cognitivos, trata otros temas que hasta ahora no habían sido descritos en manuales de esta temática, como la reserva cognitiva, el refuerzo, la conducta sexual, el sueño y la conciencia.
- Trata con profusión el concepto de red neural, vinculándolo con las dinámicas cerebrales y valorando la importancia de la actividad espontánea del cerebro para el estudio de las funciones mentales superiores.

Como valor añadido, y para facilitar la comprensión de la materia, la obra se acompaña de multitud de recursos pedagógicos:

- **Material gráfico** para resumir algunos de los aspectos cardinales de los temas desarrollados.
- **Textos destacados** en cada capítulo que refuerzan el texto, como un resumen conceptual, conceptos clave y textos complementarios.
- **Sitio web** con acceso a estudiantes, donde se proporciona diferentes recursos didácticos que incluyen videos, contenidos complementarios y preguntas de autoevaluación. Además, el acceso a los docentes proporciona todas las figuras del libro.

Es un libro ideado para convertirse en un texto de referencia para estudiantes de grado, máster y de posgrado específicos de neurociencia cognitiva. Además, puede resultar de gran ayuda para profesionales de diferentes disciplinas como Psicología, Medicina, Biología, ciencias computacionales y otras áreas de investigación relacionadas.

ISBN: 978-84-9835-408-9

9 788498 354089

EDITORIAL MEDICA panamericana